UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 152

OBSERVATIONS

SUR

L'EMPLOI DES AÉROSOLS EN MÉDECINE

1. Mesure de leur pénétration-transpulmonaire

2. Étude de leur efficacité anti-asthmatique

(Travail du service de Clinique du Professeur P. MAURIAC)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Juillet 1945

PAR

Henri-Guillaume-Fernand MAINVIELLE

Ancien externe des hôpitaux de Bordeaux
Diplômé d'Hygiène et de Médecine de Travail
Né à MAZAMET (Tarn), le 4 juin 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
FONTAN, professeur ..... } *Juges.*
BROUSTET, agrégé ..... }
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1945

MAINVIELLE (Henri-Guillaume-Fernand)

Observations sur l'emploi des aérosols en médecine. 1. Mesure de leur pénétration transpulmonaire. 2. Etude de leur efficacité anti-asthmatique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 124 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 152.)

MAINVIELLE (Henri-Guillaume-Fernand)

Observations sur l'emploi des aérosols en médecine. 1. Mesure de leur pénétration transpulmonaire. 2. Etude de leur efficacité anti-asthmatique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 124 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 152.)

MAINVIELLE (Henri-Guillaume-Fernand)

Observations sur l'emploi des aérosols en médecine. 1. Mesure de leur pénétration transpulmonaire. 2. Etude de leur efficacité anti-asthmatique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 124 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 152.)

MAINVIELLE (Henri-Guillaume-Fernand)

Observations sur l'emploi des aérosols en médecine. 1. Mesure de leur pénétration transpulmonaire. 2. Etude de leur efficacité anti-asthmatique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 124 p., fig.

(Thèse Médec Bordeaux. 1944-1945. N° 152.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 152

OBSERVATIONS

SUR

L'EMPLOI DES AÉROSOLS EN MÉDECINE

1. Mesure de leur pénétration-transpulmonaire
2. Étude de leur efficacité anti-asthmatique

(Travail du service de Clinique du Professeur P. MAURIAC)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Juillet 1945

PAR

Henri-Guillaume-Fernand MAINVIELLE

Ancien externe des hôpitaux de Bordeaux
Diplômé d'Hygiène et de Médecine de Travail
Né à MAZAMET (Tarn), le 4 juin 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
FONTAN, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
G, Place Saint-Christoly, 6

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	LEURET.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CRÉYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Ravi trop tôt à ma grande affection.

A MA MERE

A qui je dois tant.

A LA MEMOIRE DE MON AMI

GEORGES FAURE

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

Au Professeur LACOSTE

IN MEMORIAM

Il avait bien voulu s'intéresser à notre travail et nous faire bénéficier de ses précieux conseils.

A Monsieur le Docteur Pierre MAURIAC

Agrégé de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1914-1918,
Officier de l'Instruction publique.

Vous aviez vous-même étudié l'absorption pulmonaire déjà chère à Claude Bernard. Dès l'utilisation clinique des aérosols, vous nous avez dirigé dans cette voie et ouvert votre laboratoire et votre service. Nous vous prions de trouver ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Emile AUBERTIN

Agrégé de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre 1914-1918.

A Monsieur le Professeur agrégé R. SARIC

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez inspiré cette thèse, et surtout vous l'avez constamment dirigée, jusque dans des tâches parfois ingrates. Ce qu'elle contient, elle le doit à votre méthode rigoureuse, à votre observation vigilante et à votre minutieuse critique expérimentale, qui a su passer au crible les faits douteux et les résultats imprécis. Depuis plus de dix ans, nous voyons en vous un guide et un ami à qui nous exprimons notre très grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé BROUSTET

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Nous avons bénéficié durant de nombreuses années de votre lumineux enseignement. Nous vous devons aujourd'hui la partie clinique de ce travail et de très nombreux malades : nous vous en remercions et vous exprimons ici notre très profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Les six mois, pourtant trop courts, passés dans votre service nous ont fait apprécier votre souriante bienveillance et bénéficier de la richesse de votre enseignement clinique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Monsieur le Doyen,

Nous avons pu, il y a quelques années, dans votre laboratoire, apprécier votre extrême bienveillance à notre égard. Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse, et nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

OBSERVATIONS

SUR

L'EMPLOI DES AÉROSOLS EN MÉDECINE

INTRODUCTION

Avant d'exposer les divers résultats de nos recherches et de nos observations, il nous paraît bon de dire les buts que nous nous sommes tour à tour proposés et les raisons qui les ont successivement motivés.

Dès la découverte de l'insuline, M. le Professeur P. Mauriac [92] s'était intéressé à la voie d'introduction pulmonaire; en 1925, déjà, il avait pratiqué des injections intratrachéales d'insuline chez le lapin normal et chez des sujets présentant de légères glycosuries. Plus tard, dans des essais inédits, il avait fait rechercher si l'inspiration de fins brouillards insuliniques, provenant de pulvérisateurs mécaniques était capable de faire baisser le taux glycémique. Aussi, dès que les aérosols furent introduits en médecine, désira-t-il reprendre cette expérimentation, à laquelle les publications de Kourilsky, Biancani et Delaville [80] paraissaient promettre

une application clinique intéressante. Ce fut là notre premier travail.

Mais au bout de quelques essais aux résultats incertains, nous eûmes des doutes sur l'importance, et peut-être même sur la réalité, de la pénétration transpulmonaire de la drogue. Nous nous sommes alors proposé, comme une recherche préliminaire d'approche en vue de la reprise éventuelle des premiers travaux, d'étudier quantitativement ce passage à travers le poumon, à l'aide d'une substance plus facile à doser, et à se procurer aussi, car l'insuline, devenant de plus en plus rare, ne pouvait être distraite des emplois thérapeutiques. Nous avons alors retenu la phénol-sulfone-phtaléine, dont l'élimination urinaire était bien connue. Cette étude représenta une deuxième période dans nos recherches; elle nous retint longtemps par suite de nombreuses difficultés rencontrées pour le dosage des aérosols. En contrepartie, elle nous permit nombre de constatations intéressantes sur les modalités d'administration et le comportement des aérosols.

Aussi, étions-nous tout préparé à les utiliser cliniquement sans trop de tâtonnements, lorsqu'en juin 1944 M. le Professeur agrégé Broustet nous demanda de traiter un asthmatique en état de mal. Ce fut l'amorce des observations cliniques qui représentèrent désormais tout notre travail, car les sujets étaient nombreux et leurs traitements exigeants. Cette dernière phase de nos recherches s'est échelonnée sur une année, nous permettant un grand nombre d'essais et le contrôle à longue échéance des résultats.

Ainsi s'explique le caractère un peu hétérogène de notre travail, que nous exposerons selon le plan suivant :

Chapitre I. — *Préliminaires :*

A. Raccourci historique sur l'utilisation de la voie pulmonaire en thérapeutique.

B. Exposé résumé des principales propriétés physiques des aérosols.

C. Pharmacodynamie des aérosols.

D. Principales applications médicales.

Chapitre II. — *Recherches expérimentales.*

Première partie : Mesure de l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en aérosols.

Deuxième partie : Recherches sur la traversée organique, et principalement sur le passage à travers le poumon de la P. S. P. administrée en aérosols.

Chapitre III. — *Etudes cliniques : Thérapeutique de l'asthme par les aérosols d'Aleudrine.*

Première partie : Asthme et aérosols.

Deuxième partie : Observations.

Troisième partie : Remarques générales sur la technique d'application et sur les résultats.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

PRELIMINAIRES

A. — *Raccourci historique sur l'utilisation de la voie pulmonaire en thérapeutique.*

Dès 1834, Martin-Solon [90] (médecin de l'Hôpital Beaujon et rival malheureux de Trousseau à la chaire de Thérapeutique) insistait sur la valeur de l'atmiatrie (ἄτμος, vapeur, gaz; ιατρεια, traitement) dans nombre de maladies respiratoires. Il avait même entrevu l'introduction par cette voie « dans l'économie de quelques médicaments utiles, dans des affections étrangères à celles de l'appareil respiratoire », ayant observé une bradycardie assez marquée après inhalation prolongée d'une décoction de digitale. Il n'ignorait pas les travaux de ses prédécesseurs : Hippocrate [73], Galien, les médecins arabes, Fernel, Bartholin, Willis, Bennet, Mascagni, sur les inhalations thermales et médicamenteuses.

Une méthode nouvelle d'administration pulmonaire fut innovée par Horace Green [16], de New-York, qui, en 1854, traita 106 malades atteints d'affections respiratoires, dont 71 bacillaires, par *injection intratrachéale* de nitrate d'argent.

Claude Bernard [8], en 1857, apporte le premier la preuve expérimentale de la pénétration pulmonaire en tuant un chien par injection intratrachéale de curare. Alors qu'il augure mal de la voie intraveineuse, il s'intéresse à plusieurs reprises à cette nouvelle voie d'administration des médicaments pour laquelle il prévoit un brillant avenir et cite les travaux de Jousset [9-77] sur l'injection intratrachéale de quinine.

A la même époque, s'ouvrent, à l'Académie de Médecine, des débats passionnés ayant trait à la pénétration pulmonaire des médicaments employés en inhalations.

Sales-Girons [110] décrit un appareil ingénieux, fonctionnant sous une pression assez forte, qui a une grande vogue et avec lequel Demarquay [48] démontre la pénétration d'une solution de tanin au centième dans les ramifications bronchiques du chien et du lapin et jusqu'à la bifurcation trachéale chez une femme.

Merget [93], de Bordeaux, dans un ouvrage classique, étudie l'importance de la *pénétration pulmonaire des vapeurs* du mercure, administré en frictions cutanées et le rôle de l'inhalation des poussières mercurielles dans l'hydrargyrisme professionnel.

Ainsi, pendant une cinquantaine d'années, la voie respiratoire sera utilisée sous deux formes :

a) en pulvérisations, surtout dans le traitement de l'asthme sous forme de mélanges divers (Lancelot, Turker, etc.).

b) plus rarement, sous la forme d'*injections intratrachéales* qui ont suscité cependant un grand nombre d'études dont on trouvera l'exposé dans la thèse de Brée [16] (1920).

Enfin, depuis cette époque, on a cherché à perfectionner les pulvérisateurs en employant une pression plus forte, fournie le plus souvent par une bouteille d'air comprimé. Ce n'est que vers 1935 que l'on eut l'idée de sélectionner les parties les plus ténues des brouillards médicamenteux pour obtenir, ainsi qu'on les a dénommés à cette époque, des « *aérosols* ».

Les études sur les aérosols ont progressé rapidement, car elles intéressaient une grande variété de chercheurs s'occupant, chacun à leur p oint de vue, de la question des poussières : physiciens, ingénieurs [129], médecins qui étudiaient la silicose. Il semble aussi que le but le plus immédiatement poursuivi était de perfectionner la guerre chimique, où les « gaz » devaient être rendus plus agressifs ou même remplacés par des aérosols. On étudiait sans doute aussi les moyens de se prémunir contre une éventuelle guerre bactérienne.

En Belgique, Dautrebande et ses élèves [25 à 45], dans d'importants travaux; en France, Trillat [130], Biancani [13], Tiffeneau [117] (thèse de Pouteau [104]), Cottet (thèse de Jost) [76], ont étudié cette question sous divers angles. Quant aux travaux anglais et américains parus depuis 1940, nous regrettons vivement de n'avoir pu en lire que quelques extraits.

B. — *Exposé résumé des principales propriétés physiques des aérosols.*

Définition.

Les aérosols sont des suspensions dans un gaz (air, oxygène ou toute autre phase gazeuse), de très fines particules solides (microfumées) ou liquides (microbrouillards) ayant approximativement la dimension d'un micron. Leur mode de production leur confère une haute charge électrique, et leurs faibles dimensions le mouvement brownien. Ainsi paraissent-elles échapper aux lois de la pesanteur, et de ce fait présentent-elles une certaine stabilité (moins grande toutefois que celle qui leur fut un temps attribuée).

Quand il s'agit de particules solides, on pourra parler de *microfumées* : c'est le cas de la fumée de tabac.

Quand il s'agit de particules liquides, contenant d'ailleurs un noyau solide ou des particules en dissolution, on parlera de *microbrouillards*. Ce sont des microbrouillards que nous avons utilisés : Aleudrine dans un but thérapeutique, phénol-sulfone-phtaléine dans un but expérimental.

Le terme plus général d'aérosol englobe donc ces deux variétés.

A la place des termes aérosols et aéroliser, nous utiliserons parfois : nébulisat, nébulisation et nébuliser, qui ont un sens physique peut-être un peu moins précis, mais sont couramment employés par les auteurs anglo-saxons.

Principaux modes de préparation.

Nous allons passer en revue leurs principaux modes de préparation, en n'en indiquant que le principe :

I. — Procédés physiques.

a) *Pulvérisation mécanique.* — La pulvérisation sous forte pression, jadis bien indiquée par Guyenot [66] (1908), est le procédé le plus courant. C'est à elle que l'on a recours dans la plupart des générateurs d'aérosol utilisés en clinique : appareil Gauchard, Biancani et Delaville [15], Tiffeneau [118], et notre appareil portatif.

Le liquide médicamenteux pénètre sous une *pression de 2 à 3 kilos* dans un gicleur de verre ou de métal, surmonté d'un dispositif (chicanes superposées) qui ne laisse sortir de l'appareil qu'un brouillard non mouillant. Une variante de ce procédé : l'utilisation de la force centrifuge, a été indiquée par Bécart [5].

b) *Pulvérisation électrique.* — Tchijevsky [116] nébulise le médicament choisi en le faisant tomber goutte à goutte entre deux électrodes à haute tension.

c) *Combustion.* — Ce mode de préparation n'est pas d'ailleurs purement physique, il s'accompagne de processus chimiques complexes.

D'après Parrot [97], on utilisait les cigarettes de datura depuis un temps immémorial aux Indes. En Europe, depuis le début du XIX^{e} siècle, les asthmatiques en font un usage quotidien, soit seul, soit mélangé à d'autres drogues.

C'est là une façon très commode d'avoir des aérosols médicamenteux, mais en contrepartie ils ne peuvent être produits qu'en faible quantité à la fois.

Dautrebande [25] a pu préparer un aérosol de bleu de méthylène en faisant déflagrer un comprimé de colorant, mélangé de perchlorate d'ammonium. Cette méthode semble ne pouvoir s'appliquer que difficilement à des produits fra-

giles et oxydables comme les corps sympathicomimétiques, dont le chef de file est l'adrénaline, mais ils permettront peut-être un jour la préparation commode d'aérosols thérapeutiques.

II. — Procédés chimiques.

a) *Par combinaison chimique.* — Un tel procédé figure déjà dans le Dictionnaire de Jaccoud [89]. Pour obtenir un aérosol de chlorure d'ammonium, on fait réagir des vapeurs d'acide chlorhydrique sur des vapeurs de gaz ammoniac. L'aérosol ainsi obtenu est purifié des constituants non combinés, ou en excès, par un simple barbottage dans l'eau qui ne retient qu'une très faible quantité d'aérosol. *Per os*, il est employé comme expectorant dans les toux sèches (B. Fantus [57]) en aérosol, après avoir traversé le poumon, il traduit sa pénétration par une acidose (Dautrebande [28]).

b) *Par décomposition photo-chimique.* — A notre connaissance, ce procédé n'est utilisé que pour des études physiques sur les aérosols. Pour obtenir celui d'oxyde de fer, on irradie une solution de fer pentacarbonyle $Fe(CO)^5$ (Cawood et Whytlawgray [21]).

Propriétés physiques des aérosols.

Les aérosols se présentent sous la forme d'un fin brouillard non mouillant, ce que l'on met en évidence au contact d'une glace ou d'une lame de verre. Dans le cas de solutions colorées, leur teinte est à peine appréciable.

Ils paraissent échapper aux lois de la pesanteur. Dautrebande [25] l'explique de la façon suivante : alors que l'action de la pesanteur est constante, la vitesse des particules conditionne la résistance de l'air. Cette résistance augmentant avec le carré de la vitesse, il arrive donc un moment où la résistance de l'air est égale à l'action de la pesanteur. De plus, au cours de leur production, les frottements de ces par-

ticules dans l'air leur confèrent une haute charge électrostatique qui les repousse mutuellement.

C'est donc *par l'emploi de pressions relativement élevées* communiquant aux particules une grande vitesse que la question de la pulvérisation, si anciennement connue, a fait un pas de plus par les études sur les aérosols.

Les aérosols sont plus ou moins visibles, surtout quand on est peu familiarisé avec eux. En particulier dans le cas de solutions peu concentrées, qui donnent des nébulisats très peu denses, on aura intérêt à utiliser un éclairage électrique assez vif sur fond noir.

Nous n'avons pas trouvé de détermination de *leur densité* (poids spécifique).

Les *dimensions des particules* sont variables selon leur mode de production. De plus, aucun aérosol n'est formé de particules homogènes. D'après Biancani [13], l'étude de la diffusion de la lumière dans les milieux troubles a permis de fixer leur ordre de grandeur. Nous avons relevé les valeurs suivantes dans la thèse de Pouteau [104] :

	Microns
Aérosols primaires des physiciens	0,001
Jost [76]	0,01 à qqsμ
Biancani et Delaville	0,02 à 0,03
Kulb	1 à 2
Pokiowski	2 à 3
Tiffeneau	0,1 à 4
Particules de silice atteignant l'alvéole (D'Arcy Hart, 1944) [24]	5

La question du nombre des particules dans l'unité de volume a été déterminée, avec assez d'exactitude, pour les poussières inertes, les microfumées. Elle est très difficile à apprécier dans le cas des microbrouillards.

La distance réciproque des particules serait de l'ordre du dixième de micron, ce qui explique leur instabilité relative.

Problème de la stabilité des aérosols.

Cette question de leur *stabilité* est à la base de leur emploi thérapeutique : car si c'est la stabilité relative de l'aérosol qui lui permet d'atteindre facilement l'alvéole, après ne s'être que légèrement déposé dans les voies aérophores, c'est cette même stabilité relative qui le conduit à être aussi facilement rejeté hors des voies respiratoires : une trop grande stabilité rendrait donc plus difficile son dépôt sur les surfaces alvéolaires. Or, à l'heure actuelle, certains ont insisté un peu trop sur cette stabilité des aérosols. Il semble que les auteurs aient présente à l'esprit la grande stabilité des solutions aqueuses colloïdales, qui ne floculent pas pendant des semaines et des mois. *Il est loin d'en être de même pour les aérosols.*

La même analogie doit exister dans l'esprit de ceux qui s'attendent à voir les aérosols présenter à dose égale une action plus marquée. En réalité, un hydrosol, une solution colloïdale d'Electrargol, par exemple, agit par la division extrême de ses micelles, tandis que lorsqu'une solution d'adrénaline flocule dans l'arbre respiratoire, il ne s'agit plus d'état colloïdal, mais d'une solution ordinaire. Par contre, la nébulisation d'Electrargol donnerait bien un aérosol doué des propriétés de la solution colloïdale qui a servi à sa préparation.

Jost [76] a tracé la courbe de floculation des aérosols, mettant bien en évidence leur grande instabilité. Dans un sac de caoutchouc ou un ballon de verre, les deux tiers précipitent pendant la première minute, et le reste au rythme de 5 p. 100 toutes les quinze minutes.

Nous fiant à la grande stabilité indiquée par les auteurs, nous avons attendu parfois deux jours avant d'effectuer un dosage d'aérosol de P. S. P., mais nous nous sommes vite rendu compte que quelques heures suffisaient pour que la précipitation soit complète.

Jost a montré que la concentration joue un rôle assez peu

marqué en pratique sur la stabilité des aérosols : elle augmenterait légèrement avec la concentration de la solution.

Nous n'avons pas trouvé de renseignements sur le rôle de la compression, mais Cawood [21] nous indique que la stabilité diminue, au fur et à mesure que le vide augmente, dans le cas de l'aérosol d'oxyde de fer.

Pour certaines modalités d'emploi des aérosols en thérapeutique, on peut désirer augmenter leur stabilité; la chose est-elle possible ? En cherchant à obtenir des particules plus petites, de l'ordre du millième de micron, constituant ce que les physiciens appellent les aérosols primaires, on remarque une tendance très rapide à s'agglutiner pour redonner les aérosols habituels.

On a cherché, en Amérique et en Angleterre, à employer des solvants organiques très divers ou des corps modifiant la tension superficielle; il semble qu'à l'heure actuelle le problème reste entier.

En tout cas, cette grande instabilité interdit la préparation à l'avance et le transport dans la salle même de l'aérosol médicamenteux, dans un récipient quelconque. Il serait même préférable, d'après Jost, de construire des appareils cliniques à débit suffisant, ne comportant aucune cuve ni réservoir quelconque d'aérosol.

Floculation des aérosols en vue de leur dosage.

Les aérosols sont instables, mais comment provoquer cette floculation de façon quasi instantanée en vue de leur dosage, en particulier à la sortie de l'appareil et dans les gaz expiratoires ?

1° *Par précipitation sonore et surtout* ***ultrasonore*** [129]. On voit très nettement par microphotographie, ou mieux par microcinématographie, la rapide agglutination de la fumée de tabac, par exemple dans un champ ultrasonore.

Pour des fréquences de 5 à 50 kilocycles, la grosseur des particules peut augmenter de plus de 100 fois. Mais cette

méthode exige un appareillage délicat. De plus, les ultrasons, au point de vue biologique, sont assez dangereux à manier.

2° Nous citerons simplement la *précipitation thermique* utilisée par Watson [139] pour l'analyse des poussières. Elle est basée sur l'existence d'une « zone sans poussières » entourant un corps chaud. Mais cette méthode ne convient pas dans le cas qui nous intéresse, car elle ne s'applique qu'à un trop faible débit.

3° Les procédés *par filtration ou barbottage* mettent en jeu et la solubilité du produit nébulisé et même son affinité chimique. Dautrebande [25] a constaté qu'un aérosol de bleu de méthylène peut traverser de l'alcool sans le colorer. Nous avons remarqué qu'un aérosol de P. S. P., teinte en rose de l'eau alcaline, mais l'aérosol n'est certes pas retenu *quantitativement* et se comporte comme la fumée du narguileh des Orientaux. Ce procédé est donc inutilisable pour un dosage.

4° Le seul procédé à retenir est le procédé de *précipitation électrostatique* : on utilise déjà dans l'industrie le procédé Cottrel pour faire floculer les poussières (Fabre [56]); Fredet [58] a préconisé ce procédé pour purifier l'atmosphère des salles d'opération. Trillat, avec Pauthenier et Volkringer, ont étudié également cette méthode. Mais c'est Jost [76] qui, dans sa thèse faite sous la direction de Dognon et de J. Cottet, l'a mis au point pour l'étude des aérosols.

Le principe en est le suivant : l'aérosol est dirigé sur un système de grilles métalliques relié à l'un des pôles d'un transformateur, ce qui augmente la charge des particules, quelle que soit leur charge propre, quels que soient aussi la polarité des grilles et le mode d'excitation continu ou discontinu du générateur. Les particules ainsi portées à un potentiel élevé sont dirigées dans un cylindre de verre recouvert d'une feuille métallique reliée à la deuxième borne du générateur; elles se trouvent ainsi placées dans un champ électrique à son maximum d'intensité et uniformément réparti, ce qui a pour effet de les précipiter contre les parois du cylindre.

C. — *Pharmacodynamie des aérosols.*

« Les particules d'aérosols, douées d'une forte charge électrique qui leur confère le mouvement brownien et d'une vitesse qui leur permet d'échapper quelque temps aux lois de la pesanteur, pénètrent aisément dans les voies respiratoires où elles perdent leur charge », nous dit Dautrebande [44].

Mais une question primordiale se pose : les aérosols agissent-ils par leur haute charge électrostatique ? et dans ce cas un nébulisat de sérum physiologique aura une action puissante; ou bien, agissent-ils par les médicaments mis en œuvre ? et dans ce cas la gamme des traitements pourra varier à l'infini.

Dautrebande a apporté une démonstration expérimentale en faveur de cette deuxième hypothèse [34]. Il utilise dans ce but des aérosols d'eau et d'eau glycérinée (diluée au cinquième). Or, ces aérosols, comme il le montre par diverses mesures basées sur des analyses d'air alvéolaire, sont doués d'un pouvoir « pneumo-constricteur » assez net, puisqu'il arrive à masquer le pouvoir « pneumo-dilatateur » léger de la papavérine si on l'ajoute à l'eau glycérinée.

Mais, par contre, l'action pneumo-constrictrice du solvant s'efface tout à fait devant la puissante action d'un sympathicomimétique actif, tel que le phénylaminopropane (ortédrine).

Une remarque de Lessing [129] tendant à penser que des liquides purs ne peuvent donner lieu à des aérosols que s'ils contiennent des noyaux hétérogènes, et donc s'ils ne sont pas purs, il eût été préférable que les expériences de Dautrebande eussent été faites avec des solutés salins ou glucosés.

Au point de vue pharmacodynamique, on pourra avec Dautrebande [44] classer les aérosols :

— selon qu'ils agissent sur l'organisme entier après avoir effectué une traversée pulmonaire, on les utilisera *pour leur action générale;*

— ou bien, et c'est ce qu'il faut surtout *retenir à l'heure actuelle*, *pour leur action locale* sur le poumon seul. Citons quelques exemples de ces deux modes d'action.

I. — Aérosols a action générale.

Pour la mettre en évidence, on s'adresse à une des propriétés traduisant la pénétration du corps étudié dans la circulation. On aura ainsi des aérosols :

1° vaso-constricteurs (adrénaline);
2° vaso-dilatateurs (nitrite de soude, carbaminocholine);
3° tonicardiaques (ouabaïne);
4° diurétiques (théobromine);
5° acidosants (chlorures de calcium et d'ammonium);
6° convulsivants (strychnine);
7° dépresseurs du système nerveux central (véronal);
8° sensibilisants du système orthosympathique (ortédrine).

II. — Aérosols a action locale.

Ce sont les plus employés actuellement. Dautrebande les classe en aérosols « pneumo-dilatateurs » et « pneumo-constricteurs » (il démontre longuement pourquoi il ne les nomme pas broncho-dilatateurs et broncho-constricteurs) [32].

a) *Comme type d'aérosols pneumo-constricteurs*, citons : la choline et ses dérivés : la carbaminocholine [31] détermine une crise d'asthme expérimental; la pilocarpine, qui agit de même; l'histamine ne donne de crise d'asthme que si la solution employée est au moins au centième; plus faible, on obtient une pneumo-dilatation (la caféine a la même particularité).

b) *Les aérosols pneumo-dilatateurs* appartiennent, à quelques exceptions près, au groupe des orthosympathicotoniques. *En aérosol*, l'Aleudrine est le plus puissant de ces très

nombreux corps. Dautrebande les a classés d'après leur efficacité [42, 43].

Mais le nitrite de soude à 10 p. 100 et les chlorures d'ammonium et de calcium à 5 p. 100 agissent de même. Nous reviendrons sur cette question à propos de l'étude de l'asthme.

D. — *Principales applications médicales des aérosols.*

Pour donner une idée de l'importance des aérosols en médecine, nous allons résumer brièvement les résultats obtenus dans des domaines très variés. Cette énumération est forcément incomplète, car nous n'avons pu consulter un nombre important de travaux anglais et américains ayant trait à cette question.

Nous envisagerons successivement :

I. Les résultats obtenus dans l'étude expérimentale et la prophylaxie :

- *a*) des maladies professionnelles;
- *b*) de certaines affections parasitaires;
- *c*) des maladies infectieuses;

II. Les principales applications au diagnostic et à la thérapeutique clinique, mettant en jeu :

- *a*) leur action générale sur l'organisme;
- *b*) leur action locale sur l'arbre respiratoire.

I. — Etude expérimentale et prophylaxie.

a) Maladies professionnelles. — La démonstration, apportée par Merget [93], de l'importance de la voie pulmonaire dans l'hydrargyrisme s'est étendue à l'étude de beaucoup de maladies professionnelles, où on lui accorde maintenant l'importance qu'elle mérite. On cherche actuellement à mieux protéger l'ouvrier par des dispositifs spéciaux : par le port d'un masque approprié dans le travail au jet de sable par exemple, ou en précipitant les poussières par le procédé électrostatique de Cottrel [56].

Les études sur *la silicose* sont d'actualité; expérimentalement, on la réalise par l'empoussiérage d'animaux de laboratoire que l'on force à respirer profondément en les mettant dans une cage tournante (Policard [99]). Ces études ont permis de fixer à 5 *microns* la dimension des particules atteignant l'alvéole [24].

On a même cherché à neutraliser, l'action nocive de la silice continuant sournoisement son action pendant des années, par l'inhalation d'aérosols d'aluminium métallique. Pour Denny, Robson, Irwin [50], si la teneur de la poudre siliceuse en aluminium atteint 1 p. 100, il ne peut plus se former de nodules silicotiques. Policard [100 à 102], dans plusieurs expériences, en particulier sur la cornée du lapin, a confirmé entièrement ces résultats.

Ils sont cependant discutés par Belt et King [6].

Dans l'étude du *Cancer expérimental du poumon* chez la souris, poursuivie depuis des années par Campbell [19], ce dernier a constaté l'action : de la poussière de route, de la pechblende de Tchéco-Slovaquie (d'où la fréquence du cancer du poumon des mineurs de Schneeberg), de l'oxyde de fer, de la silice et du nickel arsenical; il généralise ces acquisitions expérimentales en les appliquant à l'homme.

Signalons enfin que nombre d'asthmes professionnels : asthme des boulangers, etc., sont déclenchés par la pénétration respiratoire de traces d'allergène sous forme d'aérosols.

b) Affections parasitaires. — On utilise actuellement sur une très grande échelle, sous forme d'aérosols, un insecticide puissant, le D. D. T. (*di*chloro-*di*phényl-*tri*chloréthane) (Plichet [98]) dans la lutte contre l'anophèle, avec des résultats remarquables : en Nouvelle-Guinée et au Brésil, où certaines régions inhabitées à cause de l'endémie palustre ont pu être rendues à la culture. Le D. D. T. étant inodore et non toxique aux doses très faibles utilisées, ce produit nébulisé sera utilisé de plus en plus, car il est actif, sur un nombre considérable d'insectes vecteurs de maladies.

c) Maladies infectieuses. — C'est Trillat [130] qui s'est consacré à cette étude depuis fort longtemps. Il explique l'ancienne théorie des miasmes d'Hippocrate, si longtemps en faveur, par la diffusion variable des aérosols microbiens, selon les conditions atmosphériques. La vitalité du germe est assurée, en particulier, par l'exhalaison respiratoire qu'il nomme « gaz aliment » : il fait ainsi la synthèse de l'ancienne théorie miasmatique et des découvertes pastoriennes.

Ces expériences sont démonstratives : quelques centigrammes de culture de bacille paratyphique, de charbon, de choléra des poules nébulisés dans une cloche de verre de 40 litres, infectent les animaux qui mourront du germe choisi, malgré quelques minutes d'exposition seulement. Par le même procédé, il a pu contaminer le furet par le virus grippal. La dilution peut être encore plus considérable, 1 cm^3 de culture de bacille paratyphique nébulisé dans une pièce de 200 m^3 peut tuer 80 p. 100 des animaux, qui y ont séjourné pendant une demi-heure.

En épidémiologie, *seules* les fines gouttelettes qui proviennent de la vibration des cordes vocales permettent le transport des germes sous forme d'aérosols. La quantité de nébulisat produite serait d'autant plus grande que le timbre de la voix est plus élevé, ce qui est le cas *chez les enfants*. Pour lutter contre les germes à l'état d'aérosols, on peut s'en défendre en utilisant des aérosols vaccins ou des aérosols antiseptiques.

1° *Aérosols vaccins*. — Trillat [130] a pu vacciner des poules contre *Pasteurella avicida* en employant soit des germes tués, soit des germes simplement atténués.

Troisier [132-133], à la suite des travaux de Besredka [10], consacrés aux injections intratrachéales et à l'immunité locale, a fait une étude expérimentale du B. C. G. sur le cobaye. Il a appliqué cette étude aux nourrissons, réalisant la prémunition en deux mois environ, comme avec la vaccination dermique. « L'absence d'accidents sur l'animal comme

sur l'homme montre que la voie d'introduction pulmonaire du vaccin peut être considérée comme légitime. » Du point de vue théorique, la vaccination par voie pulmonaire contre la tuberculose a fait sa preuve, si l'on en juge par l'évolution des réactions à la tuberculine.

2° *Aérosols antiseptiques.* — Les germes microbiens à l'état d'aérosols sont très divisés, très fragmentés, dans un milieu à peine nutritif, donc la quantité d'antiseptique nécessaire sera très faible si on l'emploie en aérosols. Mais cette nébulisation devra être entretenue, pour tenir compte de la floculation de l'aérosol. Au point de vue pratique, ce procédé a été déjà utilisé sur une grande échelle; il est, de plus, fort économique. Il semble que plusieurs nébuliseurs fonctionnant à l'air comprimé puissent être employés avec avantage dans les services de contagieux des hôpitaux d'enfants : ainsi, Kliewe [78] a pu, par cette méthode, enrayer une épidémie de varicelle dans une salle de scarlatineux.

Quel antiseptique employer ? Il ne doit présenter aucune odeur, ni aucun caractère de toxicité ou de causticité. Trillat [130] a choisi la résorcine, employée également par Kliewe.

Andrews [2], Edward et Lidwell [54] ont montré que des aérosols d'hypochlorite de sodium pouvaient tuer le virus grippal. Pulvertaft [105-106], qui a étudié un nombre important d'antiseptiques, le retient également.

Une question particulièrement importante, celle des porteurs de germes diphtériques, bénéficie, elle aussi, des aérosols. Legros [86] emploie la sulfapyridine, Goldmann et Patterson [64] le sulfathiazol. La technique est simple, le sujet inspire par la bouche et expire par le nez. Les résultats obtenus sont très bons. D'ailleurs, d'autres antiseptiques, tels l'acétylarsan indiqué par Lereboullet, pourraient être employés ainsi. Cette méthode peut s'appliquer à tous les porteurs de germes.

II. — Principales applications au diagnostic et à la thérapeutique clinique.

a) Applications au diagnostic. — A l'heure actuelle, ces applications sont encore à l'étude. Tiffeneau [126], dans la thèse de Lesage [88], a réalisé une épreuve pharmacodynamique de broncho-constriction et de broncho-dilatation, à l'aide d'aérosols appropriés. En particulier, en mesurant l'augmentation de la capacité pulmonaire vitale, après un nébulisat broncho-dilatateur, il peut fixer la part réversible et la part irréversible d'une insuffisance respiratoire chronique. Il apporte ainsi des précisions nouvelles non seulement au diagnostic, mais aussi au pronostic de ces états.

Spoto [115] a pu obtenir avec des pulvérisations de lipiodol l'opacification radiologique du poumon du chien, et Joltrain [75] chez l'homme. Sicard et Forestier [114] souhaitaient « un gaz inoffensif subtil et opaque, capable d'arrêter avec sûreté les rayons X »; le lipiodol, inhalé pendant un temps convenable, semble fournir la solution de ce problème.

b) Applications a la thérapeutique. — On peut utiliser soit l'action générale, soit l'action locale des aérosols.

1° *L'action générale* des aérosols a été préconisée par Dautrebande [44]; elle consiste à laisser un sujet un temps suffisant dans une atmosphère d'aérosols, de façon à mettre en jeu la pénétration transpulmonaire du produit employé.

Pratiquement, il faut une tente à oxygène, ou bien une chambre spéciale, analogue à celle décrite par Dautrebande [35], où le gaz carbonique est absorbé par la chaux sodée, la vapeur d'eau par l'acide sulfurique, et où un ventilateur maintient l'homogénéité. Les principaux malades chez qui on peut y avoir recours sont :

— les cardiaques décompensés, œdématiés, à veines inaccessibles;

— les sujets asthéniques ou hypotendus chroniques (benzédrine);

— les sujets agités (barbituriques);
— les déprimés centraux (strychnine).

Il ne croit pas que l'inhalation d'insuline doive être retenue dans la pratique.

Cette méthode peut se comparer aux *injections intraveineuses lentes* étudiées par Bénard et Sallet [7]. Avec les aérosols, on aura l'assurance de fixer aisément la dose utile sans jamais atteindre une dose funeste.

2° *Action locale*. — L'action locale des aérosols est entrée dans la pratique médicale, dans le traitement de l'*asthme* par les aérosols pneumo-dilatateurs et accessoirement les auto-vaccins.

On a mis en œuvre le pouvoir broncho-dilatateur, pour augmenter l'efficacité de l'oxygénothérapie et calmer la dyspnée des *pneumonies* et *broncho-pneumonies* (Richards, Barach et Cromwel [107]).

Les sulfamides nébulisés ont donné à Lemaire, Nitti et Cottet [87] de bons résultats dans la pneumonie expérimentale de la souris. Cottet et Bargeton [76] ont montré que la concentration au niveau du poumon atteint tout au plus 6 mg. p. 100, mais ne dépasse pas cette valeur, car les sulfamides passent dans le sang. Halpern et Alphonse [68] trouvent cette voie de pénétration favorable, puisque, expérimentalement, la teneur du poumon arrive à dépasser celle du foie. Ils préconisent les aérosols sulfamidés dans la *bronchectasie*, l'*abcès du poumon* et même certaines gangrènes. Au bout de plusieurs heures, ces corps ne donnent aucune réaction fâcheuse ni locale, ni générale.

La pénicilline, qui diffuse moins et dont l'activité est très grande sous un faible volume, a été étudiée par M. le Doyen Dupérié, sous la forme d'aérosols, dans un cas de bronchectasie. Bryson, Lansome et Laskin [17] ont montré que par cette voie on retrouvait la pénicilline dans les urines chez le lapin et chez l'homme.

Le lipiodol ou des substances ayant une grande lenteur

de résorption pulmonaire conviendraient bien pour une thérapeutique locale par aérosols.

Dautrebande [44] a enfin insisté sur l'intérêt des aérosols pneumo-dilatateurs pour permettre une *anesthésie chirurgicale* plus facile; mais surtout après l'intervention ils préviennent l'*atélectasie postopératoire*, source des complications pulmonaires (Larget et Lamare [83]).

CHAPITRE II

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Nous envisagerons successivement :

Première partie : La mesure de l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en aérosols.

Deuxième partie : Les recherches sur la traversée organique et principalement sur le passage à travers le poumon de la phénol-sulfone phtaléine (P. S. P.) administrée en aérosols.

Première partie.

Mesure de l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en aérosols.

Nous nous sommes demandé tout d'abord si l'insuline pénétrait bien par la voie respiratoire, puis si son activité par cette voie pouvait se comparer à celle observée en injection sous-cutanée.

A. — Travaux antérieurs.

Dès la découverte de l'insuline, devant la multiplicité des injections, les médecins ont essayé d'autres voies d'administration que la voie sous-cutanée : intestinale, rectale, vaginale, nasale, etc. Laqueur et Grevenstuk [82], d'Amsterdam, sont les premiers, en juillet 1924, à songer à la voie trachéale, qu'ils expérimentent chez le lapin.

Ils vérifient qu'une injection d'eau ne modifie pas la gly-

cémie et remarquent que l'action se manifeste après une vingtaine de minutes. Ils concluent qu'il n'y a tout au plus qu'une légère différence entre les résultats de l'injection sous-cutanée et intratrachéale.

A la fin de la même année, Heubner, de Jongh et Laqueur [72] étudient les inhalations d'insuline chez l'homme; ils sont frappés de l'importance des quantités nécessaires pour avoir une hypoglycémie appréciable de 0 g. 10 par litre. Ils emploient deux types récents d'inhalateurs fonctionnant l'un avec un obus à oxygène, l'autre avec un compresseur.

Ils rapportent trois courtes observations de sujets normaux et diabétiques, dans lesquelles le titre de l'insuline employée varie de 20 à 100 unités par centimètre cube. L'observation la plus intéressante est celle de Von B..., atteint de diabète léger, qui, après une inhalation d'insuline à 100 unités ayant duré un quart d'heure, présenta au bout de cinquante minutes des symptômes d'hypoglycémie (0 g. 68 par litre). Une heure et demie après, la glycémie s'éleva (0 g. 99).

La conclusion de ces auteurs n'est pas en faveur d'un emploi courant de l'inhalation : « La dose nécessaire demandait la dispersion d'approximativement *30 fois* la dose utile en injection sous-cutanée. »

Presque en même temps, Robatschek [108] publie les résultats d'inhalation d'insuline chez le lapin et chez l'homme et conclut également au gaspillage d'insuline.

Gänsslen [59] revendique l'antériorité de ces recherches et rapporte les résultats de l'inhalation de 30 à 50 unités d'insuline grâce à l'appareil « Riviera-Mignon », en traçant une courbe de glycémie en cours d'inhalation. Les résultats qu'il rapporte ne sont pas très démonstratifs. On note, par rapport à la glycémie de départ, les écarts suivants : 0,77 — 0,39 — 0,61 — 0,27 — 0.64. Une partie de ces résultats peut s'expliquer par la baisse spontanée que subit la glycémie, surtout chez les diabétiques *au cours de la matinée* (Saric et Dumon [112]).

Avec un pulvérisateur plus puissant à compresseur du type utilisé par Heubner, « l'usage devenait moins économique parce que les vapeurs d'insuline libérées pendant l'expiration du patient se perdaient ». Il confirme le rapport de 1/30 entre l'inhalation et l'injection d'insuline.

En France, sans connaître ces travaux : Mauriac et Gandy [92] ont étudié sur le lapin l'administration intratrachéale d'insuline. Dans chaque expérience, ils injectaient à trois animaux différents de 5 à 8 unités : à l'un, par voie sous-cutanée, aux deux autres, par ponction de la trachée, ou par voie transglottique. La glycémie était déterminée avant et après.

Il y a 2 cas de mort par hypoglycémie avec la voie trachéale; il y a 2 morts également avec la voie sous-cutanée.

Les valeurs extrêmes d'abaissement pour cent de la glycémie sont : 67 p. 100 pour l'injection sous-cutanée, 71 p. 100 pour l'injection intratrachéale.

Ces auteurs ont également injecté de l'insuline, sous contrôle laryngoscopique, dans la trachée de petits glycosuriques (3 g. 84 et 5 grammes de glucose par litre). Après l'injection transglottique, les urines ne contenaient plus de sucre.

Ils concluent à une activité comparable des deux voies d'administration sous-cutanée et intratrachéale, cette dernière « donnant des résultats moins réguliers ».

Depuis l'introduction des aérosols en thérapeutique, Kourilsky, Biancani, Delaville [80], ont administré à quatre diabétiques de l'insuline nébulisée, recueillie dans un sac de caoutchouc.

Un dosage de la glycémie est fait avant l'inhalation et une heure et demie après. Sur 8 expériences, ils n'indiquent que 3 fois la quantité d'insuline inhalée.

Chez Jan..., avec 18 unités, la glycémie passe :

de 2 g. 14 par litre à 1 g. 50 : baisse, 0 g. 64;
de 2 g. par litre à 1 g. 40 : baisse, 0 g. 60.

Chez Fo..., avec 6 unités : de 1 g. 77 par litre à 1 g. 52 : baisse, 0 g. 25.

Remarquons que ces valeurs sont précisément de l'ordre de grandeur des variations spontanées, indiquées par Saric et Dumon [112]. Kourilsky [80] a comparé ces résultats par inhalation avec l'injection de 15 unités d'insuline par la voie sous-cutanée, mais les sujets sont différents.

Chez Dup..., la glycémie passe :

de 4 g. 01 à 2 g. 88 par litre : 1 g. 13 de baisse;
de 4 g. 83 à 3 g. 79 par litre : 1 g. 04 de baisse.

La deuxième proposition : « Les chiffres obtenus ne sont pas d'un ordre très différent de ceux que l'on obtient lorsque l'insuline est administrée par voie sous-cutanée », est à résoudre. Mais sachant que d'après Jost [76] les 2/3 d'un aérosol floculent dans un ballon de caoutchouc, il semble que dès l'origine il doive y avoir un déficit non négligeable. Ils parlent d'ailleurs un peu plus loin du « pourcentage de perte », donc ils s'attendent bien à une équivalence assez lointaine entre la voie sous-cutanée et la voie respiratoire.

Nous avons déjà fait remarquer que les valeurs trouvées sont celles que l'on rencontre fréquemment en étudiant la courbe de la glycémie de 7 heures à midi [112].

B. — Recherches personnelles.

Elles ont été incomplètes, comme nous l'avons déjà dit, par suite du manque d'insuline, et nous n'avons pu, comme nous l'aurions souhaité, faire bénéficier cette question de l'expérience et des résultats acquis avec les aérosols de P. S. P.

Voici le protocole de nos expériences :

Le 31 janvier 1944, nous avons tracé les courbes de glycémie basale de deux sujets normaux, devant ultérieurement inhaler l'insuline (H. M. et R. S.). Ces courbes ont été établies d'après Saric (R.) [111]. Les dosages étaient pratiqués selon la technique de Hagedorn et Jensen (Trinquier [131]).

Le 2 février 1944, l'appareil employé est l'appareil Gauchard (aéroliseur Teco, voir p. 41), identique à celui utilisé

par Dautrebande. L'insuline est de l'insuline américaine Lilly titrant 40 unités par centimètre cube.

Par un embout de porcelaine, le nez fermé, le sujet inspirait à fond par la bouche en maintenant sa respiration à la fin de l'inspiration, puis il expirait par le nez. Le nombre d'inspirations était seulement de 15.

A l'examen de la courbe de glycémie (prélèvements tous les quarts d'heure puis toutes les demi-heures), il n'y a aucune modification.

Mais en retirant la cupule de l'appareil, nous avons été frappé tout d'abord par une mousse extrêmement abondante, gênant sans doute le fonctionnement, mais surtout par un aspect très fortement opalescent, presque laiteux, de l'insuline. Le lendemain, à la glacière, l'insuline était séparée en deux couches, une couche surnageante limpide et une couche inférieure moins importante formée d'un précipité blanc (d'autres échantillons, examinés plus tard, restèrent louches, mais ne floculèrent pas).

Cette question nous a arrêté un certain temps : d'une part, il était intéressant en soi d'étudier les propriétés d'une telle insuline (présentait-elle les propriétés d'une insuline-dépôt ?); d'autre part, il était indispensable de connaître si l'insuline ainsi transformée avait la même activité, puisqu'en fait c'était bien elle qui était inhalée en aérosol.

Pour cette étude, nous nous sommes adressé à deux chiens soigneusement étudiés déjà au point de vue glycémique, et dans chaque épreuve nous avons tracé la courbe d'hypoglycémie, que nous ne rapportons pas ici.

Nous avons injecté par voie intraveineuse 1/8 de centimètre cube de la couche surnageante au chien n° 187, et nous avons obtenu une baisse par rapport à la glycémie de départ (0 g. 23).

Nous avons étudié l'insuline floculée en remettant le précipité en suspension, sur ces deux animaux. De l'examen de plusieurs courbes, nous pouvons conclure que cette insuline ne présente pas d'action-retard appréciable et qu'elle garde

la même activité que l'insuline normale si on l'émulsionne soigneusement par agitation.

Avant de reprendre les inhalations sur l'homme :

Le 28 février 1944, nous avons injecté 5 unités sous-cutanées à H. M... et à R. S..., et nous avons obtenu une hypoglycémie atteignant une baisse de 0 g. 20 chez H. M... et 0 g. 31 chez R. S...

C'est en possession de ces données que :

Le 8 mars 1944, H. M... a inhualé pendant *trente minutes*, dans un masque militaire (type A. R. S.) un aérosol d'insuline à 40 unités. Le sujet était à jeun depuis la veille au soir; une prise de sang a été faite avant l'inhalation.

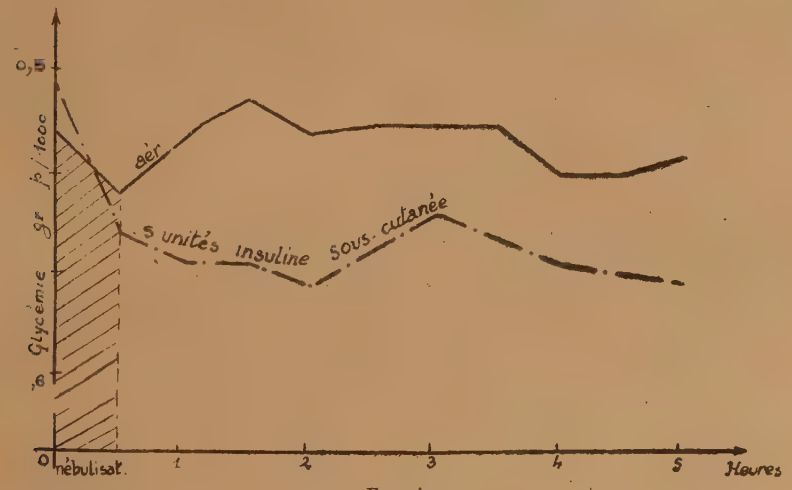

FIG. 1.
Sujet (H. M.).
Comparaison des actions hypoglycémiantes :
—— de 140 unités d'insuline inhalées à l'état d'aérosol.
—.— de 5 unités d'insuline injectées par voie sous-cutanée.

L'expérience s'est déroulée normalement, la pression dans le manomètre s'est maintenue à 2 kilos. Le sujet, au bout de cinq minutes, avait un rythme respiratoire de 20 respirations à la minute qui, par la suite, s'est maintenu à 18. La cupule de l'appareil contenait 17 cm³ au début de l 'expérience, et il en a été nébulisé environ 3 cm³ 5, ce qui correspond approximativement à 140 unités.

Donc, dans le cas de H. M... : après nébulisation d'environ 140 unités d'insuline, qui, d'après Heubner [42], devraient correspondre à 4 unités 7, H. M... n'a présenté qu'une baisse de glycémie presque insignifiante de 0 g. 06. Tandis qu'avec 5 unités d'insuline par voie sous-cutanée, elle avait atteint 0 g. 20, donc trois fois plus accentuée.

Le 10 mars, on a encore vérifié chez le chien n° 186 l'activité de l'insuline utilisée dans cette expérience.

Le 13 mars, on a institué pour R. S... une inhalation en tous points comparable à la précédente. La respiration du sujet s'est maintenue au rythme de 11 à 12 par minute pendant la durée de l'expérience.

Il a été consommé 3 cm³ d'insuline Lilly à 40 unités.

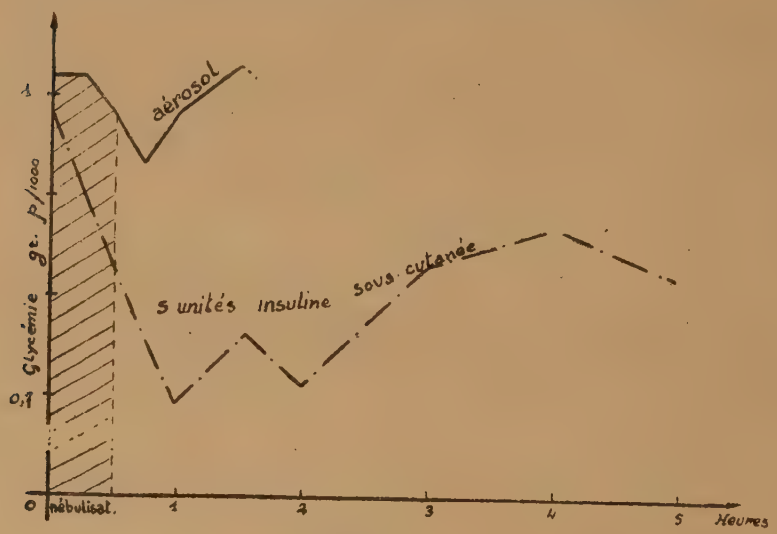

Fig. 2.
(Sujet R. S.).
Comparaison des actions hypoglycémiantes :
—— de 120 unités d'insuline, inhalées à l'état d'aérosol.
—.— de 5 unités d'insuline, injectées par voie sous-cutanée.

La courbe d'hypoglycémie a montré un dénivellement de 0 g. 09.

Avant l'inhalation, 1 g. 02;

15 minutes après le début, 1 g. 02;

A la fin de l'inhalation, 0 g. 98;

15 minutes après, 0 g. 93;
30 mintes après, 0 g. 98;
1 heure après, 1 g. 03.

Donc, dans le cas de R. S... :

Après une inhalation d'environ 120 unités qui devraient correspondre, d'après l'indication d'Heubner, à l'inhalation de 4 unités d'insuline, R. S... a présenté une baisse de la glycémie de 0 g. 09.

Tandis qu'avec 5 unités d'insuline par voie sous-cutanée, il a présenté une baisse de 0 g. 31, donc trois fois et demie plus accentuée.

C'est à ce moment que, devant ces résultats conduisant à un tel gaspillage, nous nous sommes attaché à l'étude des aérosols de P. S. P.

Critique de ces expériences.

a) Nous n'avions pas étudié, à cette époque, avec autant de soin le débit de l'appareil, et nous ne savions pas, comme nous avons pu le faire par la suite, qu'une partie relativement importante restait retenue dans la colonne rectificatrice et dans la cuve de l'appareil.

b) De plus, tout ce qui est nébulisé n'est pas inhalé.

c) Jost [76] a montré par des dosages qu'un aérosol, obtenu à partir du sérum de cheval, n'est pas produit avec un débit constant. La mousse épaisse qui se forme dans le gicleur *diminue* à la fois *le débit* de l'appareil à la minute et donne un *aérosol de moins en moins concentré*.

Il en est sans doute de même dans le cas de la solution d'insuline.

d) La question de la dimension des particules joue également :

Les auteurs allemands ont remarqué qu'un appareil à main intermittent, tel le Riviera Mignon, à particules pourtant un peu grossières, donne de meilleurs résultats qu'un appareil à

air comprimé plus puissant, et Jost [76] est du même avis, car, dit-il, « des particules plus volumineuses se fixent mieux au niveau de l'arbre respiratoire ».

Pouvons-nous, cependant, tirer de ces expériences quelques réponses provisoires tout au moins aux questions posées ?

1° *L'insuline pénètre-t-elle dans la circulation* ? Oui, bien que les résultats que nous ayons obtenus soient de l'ordre des valeurs limites.

Baudouin [3] a établi, en effet, chez l'homme, par la méthode des injections intraveineuses lentes, qu'une hypoglycémie pouvait être obtenue par l'injection de 0,02 *unité d'insuline par kilo et par heure*, ce qui ferait ici :

1,3 unité pour R. S... (65 kilos);
1,5 unité pour H. M... (75 kilos).

2° *Quel est l'ordre de grandeur de cette pénétration* ? Elle est très faible, sans doute plus faible que pour d'autres substances. Nous lui fixerions pour limite supérieure la valeur 1/30 donnée par Heubner [72], alors que cet auteur évalue à 20 p. 100 au minimum la pénétration respiratoire de l'iodure de potassium.

En tout cas, la correspondance indiquée par Kourilsky [80] n'est pas vérifiée par nous et va également à l'encontre des travaux antérieurs.

Il semble que la question devrait être reprise avec de fortes quantités d'insuline et en effectuant des dosages inspiratoires et expiratoires de l'insuline nébulisée, grâce à l'appareil électrostatique de Jost [76] et en traçant des courbes de glycémie. On comparera ces courbes à celles obtenues par des injections intraveineuses lentes.

La voie pulmonaire pourra peut-être ainsi bénéficier de l'action de corps tensio-actifs étudiés par Derot et de Traverse [51] dans la pénétration intestinale expérimentale de l'insuline.

DEUXIÈME PARTIE.

Recherches sur la traversée organique et principalement sur le passage à travers le poumon de la phénol-sulfone-phtaléine administrée en aérosols.

Comme nous l'avons déjà dit, la pénurie d'insuline et les difficultés de son dosage nous conduisirent à utiliser une autre substance, plus facile à se procurer et plus aisée à doser, même en solution très diluée. Les matières colorantes semblaient répondre à ces conditions; parmi elles, nous choisîmes la P. S. P., dont la toxicité était nulle et dont l'élimination rénale était déjà bien étudiée.

Recherches antérieures.

Avant nous, cette substance avait déjà été utilisée par Watada [138] dans des études de pénétration transpulmonaire, dont nous eûmes connaissance quelque temps après avoir commencé nos recherches. A vrai dire, les travaux de cet auteur ont en vue l'action exercée par certaines substances (pilocarpine, acétylcholine, morphine, camphre, atropine) introduites en injection sur l'absorption pulmonaire de la P. S. P. administrée en aérosols, et non point la mesure de la quantité absorbée par rapport à la quantité inhalée. Le pulvérisateur était enfermé dans une enceinte de verre de 30 cm^3 de capacité, dont la partie inférieure était graduée de façon à permettre la lecture du volume des solutions consommées; le brouillard fourni par ce générateur était dirigé vers un récipient de 500 cm^3, dont la deuxième ouverture était fixée à l'extrémité d'une canule plongeant dans la trachée du lapin en expérience; l'animal, du poids de 2 kilos, respirait pendant sept minutes, temps correspondant à la vaporisation de 0 cm^3, 5 de solution de P. S. P., équivalant, d'après les chiffres donnés, à 0,3 mg. de produit. Le colorant était recherché à la fois dans le sang et dans l'urine : le sang était examiné

toutes les deux minutes à partir du début de l'inhalation; les urines étaient recueillies par fistule vésicale et examinées toutes les minutes. Ainsi pouvait être déterminée la vitesse d'apparition du colorant dans le sang et l'urine. De plus, la P. S. P. était dosée dans l'urine toutes les heures pendant cinq heures.

Tel était, brièvement résumé, le protocole des expériences qui étaient faites tout d'abord sur l'animal normal, puis, au bout de quelques jours, sur le même animal soumis aux injections des diverses substances, citées ci-dessus. L'auteur conclut : que l'acétylcholine et la pilocarpine diminuent et retardent la résorption pulmonaire; que la morphine agit dans le même sens, mais moins nettement; que le camphre et l'atropine exercent une action opposée.

Pour établir ces conclusions, il n'a eu qu'à mesurer les différences d'absorption et non point l'absorption elle-même, qui est au contraire le but de nos recherches. Nous pouvons toutefois retenir, comme première approximation, que la matière colorante était décelée, dans les conditions physiologiques, au bout de dix à quinze minutes dans le sang, et après dix-neuf à trente et une minutes dans les urines, et que le maximum de l'élimination urinaire se produisait à la deuxième heure; mais aucun chiffre n'est donné représentant le pourcentage de pénétration transpulmonaire, qui, répétons-le, n'était pas le but poursuivi par l'auteur. Nous avons cherché à le calculer d'après les mesures fournies, mais la chose est impossible, car il ne précise pas s'il s'agit de valeurs absolues ou de concentrations pour cent ou pour mille. La correspondance de ce calcul avec nos expériences serait illusoire, car le titre de sa solution de P. S. P. est dix fois plus faible que celui de la solution classique. Enfin, il n'indique pas la pression utilisée dans le pulvérisateur. Il ne sélectionne pas les gouttelettes les plus fines, on ne peut donc affirmer qu'il s'agit d'aérosols vrais. En dehors des travaux de Watada [138], nous n'avons trouvé aucune publication concernant la pénétration transpulmonaire de la P. S. P. administrée en aérosols.

Nous envisagerons successivement dans notre exposé :

I. — *Le matériel :*

— Appareils; Solutions.

II. — *Les techniques :*

— Dosage de la P. S. P. urinaire et calcul de la P. S. P. sanguine;

— Dosage des aérosols de P. S. P.;

— Mesure du débit.

III. — *Les protocoles expérimentaux :*

— Rapport de pénétration transpulmonaire de la P. S. P. inhalée :

Premier exemple;
Deuxième exemple;

— Modalités d'élimination urinaire de la P. S. P. inhalée;

— Etude comparative des taux de pénétration transpulmonaire, trouvés par d'autres auteurs pour des aérosols d'autres substances.

I. — Matériel.

A. — Appareils.

Nous avons utilisé l'appareil employé par Dautrebande dans ses recherches : appareil Gauchard, fabriqué par Teco (à Bois-de-Breux, près Liége, Belgique). Le générateur d'aérosol est constitué par : *a*) un gicleur en bronze G, fonctionnant à l'air comprimé sous 2 à 3 kilos de pression; *b*) une cupule en matière plastique C contenant le liquide à utiliser; *c*) une colonne à plateau P, en bronze, sélectionnant les parties les plus fines et réalisant ainsi un microbrouillard non mouillant, aérosol véritable, qui sort par la partie supérieure. Ce générateur est contenu dans une cuve cylindrique en grès de 10 litres environ de capacité, fermée par un couvercle en bois comprimé, surmonté d'une petite cloche de verre (cl) où l'on peut voir

circuler l'aérosol, qui s'en échappe ensuite par un tube chenille. Dans nos expériences, ce tube était relié à une soupape inspiratrice d'un masque militaire A. R. S. (M.).

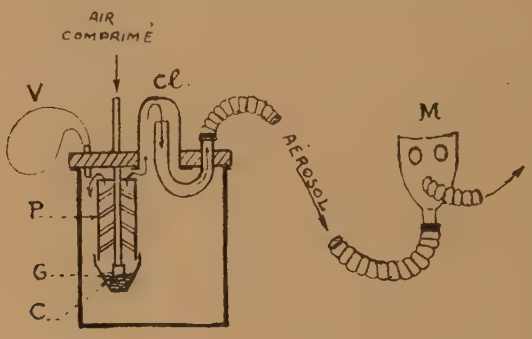

Fig. 3. — Schéma de l'aéroliseur.

Outre cette description schématique, quelques détails d'emploi doivent être précisés :

a) Dans ses recherches thérapeutiques sur l'asthme, Dautrebande indique qu'il verse 5 cm³ de liquide dans la cupule du générateur; nous avons pu nous rendre compte que le fonctionnement est parfait avec cette quantité. Mais celle-ci devient insuffisante pour des expériences de plus longue durée comme celles que nous avons prolongées jusqu'à quarante minutes. Nous avons donc augmenté la quantité de liquide, et nous nous sommes arrêté au volume de 15 à 17 cm³, qui nous donna toute satisfaction. Cette dernière quantité est un maximum, car il ne faut pas dépasser le rebord supérieur d'un petit repère en saillie qui se trouve à l'intérieur de la cupule, sans quoi il se produit un barbotage, qui est préjudiciable au bon fonctionnement du gicleur.

b) Utilisé tel quel, l'appareil ne provoque aucune gêne chez le sujet en expérience, même après un emploi prolongé. Mais, voulant éviter toute communication entre l'aérosol et l'air extérieur qui serait une cause d'erreur dans les mesures, nous nous efforçâmes de rendre étanche la fermeture de la cuve de grès. Jost [76] a signalé le même inconvénient dû à

l'absence d'un joint convenable en caoutchouc. Nous y parvînmes avec un mélange de suif et d'axonge, et l'étanchéité fut contrôlée par immersion, aussi bien pendant la dépression inspiratoire qu'au moment de la surpression expiratoire. Mais, dès lors, le sujet en expérience était notablement gêné dans sa respiration, même lorsqu'on avait soin de donner au générateur un débit-minute égal ou supérieur au débit respiratoire normal du sujet (par ex. : 8 à 10 litres, pour un débit respiratoire de 8 litres en 13 inspirations). Cette difficulté tenait évidemment à ce que le débit respiratoire considéré est un débit moyen, relevant en réalité d'un débit inspiratoire discontinu trois fois plus élevé puisque ne s'effectuant qu'au temps de l'inspiration, qui est le tiers environ de la révolution respiratoire; d'où l'obligation de la part du générateur d'un débit continu, non plus égal au débit respiratoire moyen, mais trois fois plus fort, de façon à pouvoir couvrir le besoin inspiratoire; mais ce débit ne pouvait être obtenu de l'appareil, et il aurait probablement, par ailleurs, occasionné d'autres ennuis lors de l'arrêt expiratoire. La difficulté fut tournée en adjoignant à la cuve rigide une vessie de caoutchouc (V) de 1 litre environ jouant le rôle de tampon.

B. — Solutions.

La solution employée dans nos tout premiers essais était une solution couramment utilisée à Bordeaux, d'après l'urologue Blanc [49], pour l'épreuve urinaire de la P. S. P., telle que : 4 cm^3 = 6 milligrammes de produit.

Le 13 mars 1944, sur H. M..., la nébulisation pendant trente minutes sous 2 kilos de pression d'une telle solution n'avait donné lieu à aucune élimination urinaire.

Le 16 mars 1944, sur R. S..., dans les mêmes conditions, on ne trouva que des traces nettes, dans l'échantillon émis une heure après la fin de la nébulisation.

Aussi nous avons pensé qu'il était préférable d'utiliser la

solution préconisée par Rowntree et Geraghty [109], et aujourd'hui classique :

Rouge de phénol	0 g. 60
Solution de soude deux fois normale (2 N)	1 cm³
Solution de chlorure de sodium à 7,50/1.000. q. s. p.	100 cm³

Pour la préparer : dans un petit mortier de verre, on dissout peu à peu le rouge de phénol, en ajoutant goutte à goutte la solution de soude, 2 fois normale, puis environ les deux tiers de la solution saline. On lave le mortier avec le dernier tiers et l'on complète exactement à 100 cm³ dans un ballon jaugé. On ne filtrait ni ne stérilisait pas la solution qui était préparée le matin même de l'expérience.

Nous avons employé tout d'abord un échantillon de rouge de phénol (Rhône-Poulenc) qui ne nous donnait pas entière satisfaction. Sa solubilité était incomplète, et il fallait employer davantage de soude 2 N; la solution dégageait une odeur phénolique marquée, assez gênante pour le sujet soumis à l'inhalation. Les résultats, malgré le manque de pureté du produit, étaient plus élevés qu'avec la solution précédente.

A partir du 13 juin 1944, un échantillon de phénol-sulfonephtaléine R. A. L. (Rhône-Poulenc, n° de référence 34119) était beaucoup plus aisé à dissoudre, sa solution ne présentant en inhalation qu'une très légère odeur.

Elle était très bien supportée par le sujet H. M..., qui ne présenta aucune réaction, mais le sujet R. S... dut les abandonner.

Il présenta à plusieurs reprises consécutives un coryza assez violent à la suite de l'inhalation, ainsi qu'une poussée thermique à 39°5.

Le sujet H. M... a présenté vers la fin d'une injection intraveineuse lente de P. S. P. un frisson analogue au frisson post-transfusionnel, avec température à 40° pendant quarante-huit heures, qu'il faut plutôt attribuer à la solution chlorurée ayant servi à diluer la P. S. P., soluté salin non « pyrogen free » (Nelson [94]).

La question du choix de chaque échantillon de matière colorante est un point très important, et Régnier [60] y a insisté

à juste titre. Les variations considérables, que nous avons remarquées, indiquent que la pureté et le mode de fabrication jouent un rôle décisif sur la perméabilité en physiologie.

II. — Techniques.

A. — Dosage de la P. S. P. urinaire et calcul de la P. S. P. sanguine.

a) Dosage de la P. S. P. urinaire. — On fait uriner le sujet avant le début de l'expérience. On recueille un échantillon à la fin de l'inhalation, puis toutes les heures. On le conserve à l'abri de la lumière, en gardant l'urine acide, sinon, d'après Rowntree et Geraghty [109], on peut avoir des erreurs par défaut et l'on n'alcalinisera les urines qu'au moment du dosage.

On peut opérer de deux façons : 1° réunir tous les échantillons, faire un seul dosage, et calculer la quantité éliminée en la rapportant au volume total, c'est cette méthode que nous avons utilisée de préférence pour éviter des erreurs dans le cas de faibles concentrations; 2° ou bien faire le dosage sur chaque échantillon séparément.

L'étalon colorimétrique était obtenu à partir d'une solution contenant 1 cm³ de la P. S. P. = 0 g. 006 = 6.000 γ dans 2 litres mesurés dans un ballon jaugé. On ajustait la teinte de l'étalon avec de l'urine émise avant l'expérience. La comparaison colorimétrique était faite avec le colorimètre de Baudouin et Bénard.

b) Calcul de la P. S. P. sanguine. — On pensait pouvoir calculer la quantité ayant pénétré dans la circulation sanguine à travers les poumons en appliquant le pourcentage d'élimination urinaire que l'on sait exister à l'état normal après injection intraveineuse de la drogue, pourcentage auquel on se réfère en pratique médicale pour juger d'une épreuve de Rowntree. Ce pourcentage est, on le sait, de 66 p. 100 en moyenne. Encore fallait-il contrôler que le pourcentage d'élimination urinaire reste le même, que l'introduction dans la veine se fasse brusquement, comme dans l'épreuve

d'exploration fonctionnelle rénale, ou qu'elle se fasse lentement, comme cela doit se passer lors de la résorption pulmonaire.

Ce contrôle a été fait sur H. M..., le 14 avril 1944, dans les conditions suivantes : dans une expérience antérieure, du 29 mars, chez le même sujet et après trente minutes d'inhalation, on avait trouvé 436 γ de P. S. P. dans les urines; si le taux d'élimination urinaire de 66 p. 100 est applicable, cela représente $436 \times 3/2 = 654$ γ ayant franchi la barrière pulmonaire. On a donc fait une dilution de P. S. P. dans du sérum salé à 9 p. 1.000 de telle façon que 100 cm³ de cette solution continssent 624 γ; et l'on a établi un goutte à goutte intraveineux pendant trente-quatre minutes, le sujet étant étendu : compte tenu du rinçage imparfait des tubulures et tuyaux, 618 γ ont pénétré dans le courant veineux et 410 γ ont été retrouvés dans les urines, ce qui vérifie la valeur du coefficient d'élimination urinaire de 66 p. 100.

B. — Dosage des aérosols de P. S. P.

On conçoit que la connaissance de ces valeurs (richesses des aérosols en P. S. P. dans telles conditions déterminées) présentait pour nous une grande importance :

— d'une part, la concentration de l'aérosol au niveau de la valve inspiratoire du masque permettait de calculer la quantité de P. S. P. effectivement inhalée, sans qu'il soit nécessaire de tenir compte des pertes de substance, tout au long du cheminement de l'aérosol, depuis le générateur jusqu'à l'entrée des voies respiratoires du sujet en expérience;

— d'autre part, la concentration de l'aérosol à la sortie du masque permettait de calculer, par différence, la quantité de P. S. P. déposée dans les voies respiratoires.

Dès lors, on pouvait se rendre compte des différentes étapes de la pénétration transpulmonaire de la P. S. P. administrée en aérosol, et calculer le pourcentage de pénétration sanguine par rapport à la quantité inhalée et par rapport à la quantité déposée.

Aussi nous sommes-nous particulièrement attaché à cette étude; elle devait, hélas ! s'avérer difficile et ne conduire qu'à des résultats de valeur relative. Toutefois, ces mesures comportent un certain nombre d'enseignements dont l'intérêt justifie l'exposé ci-dessous :

a) Prélèvement. — Ce temps est très délicat et pourtant primordial. Nous nous sommes adressé aux techniques utilisées pour les gaz.

C'est ainsi que nous avons tout d'abord employé des ampoules ou des ballons de 300 à 500 cm^3 de capacité, dans lesquels on réalisait préalablement le vide. Cette technique ne nous donna pas satisfaction, la P. S. P. se précipitant au niveau des robinets ou des pointes effilées par où pénétrait l'aérosol.

Par la suite, nous nous sommes adressé à la méthode de circulation à travers le contenant destiné au prélèvement; on admet, en effet, que le récipient peut être considéré comme rempli de gaz pur lorsque le volume du gaz qui l'a traversé atteint 5 à 7 fois son volume. Nous avons dans ce but utilisé tantôt des tubes, tantôt des ampoules, de 500 cm^3 en moyenne de volume. Les ampoules étaient des ampoules à sérum physiologique dont les extrémités avaient été raccourcies et agrandies, puis munies d'un petit tube de caoutchouc de 3 à 4 centimètres de longueur pouvant être fermé par une pince de Kocher ou une pince de Möhr. Les tubes, en verre Pyrex, avaient environ une largeur de 1 mètre et un diamètre intérieur de 2 cm. 20; aux deux extrémités étaient adaptés des tubes chenilles de quelques centimètres que l'on obturait, le moment venu, avec des pinces de Möhr d'un fort modèle. Dans le cas des ampoules comme dans celui des tubes, on pouvait à priori craindre une erreur par excès : l'instabilité de l'aérosol permettant un certain dépôt de substance sur les parois du récipient au fur et à mesure du passage, ce qui ne peut se produire pour un gaz. Aussi avons-nous fait l'essai préliminaire suivant : nous avons fait passer l'aérosol à travers le tube pendant dix minutes au débit de 10 litres à la

minute; aussitôt après, nous avons déterminé une ventilation du tube à l'aide d'une aspiration par pompe; puis nous avons dosé la quantité de P. S. P. déposée sur les parois, soit 27 γ, ce qui fait moins de 1 p. 100 de la quantité ayant circulé à travers le tube; cette cause d'erreur s'avérait donc négligeable.

A priori encore, le tube pouvait paraître préférable du fait que son remplissage devait se faire de façon plus régulière et plus homogène, l'ampoule donnant au contraire lieu à des remous susceptibles de conserver une certaine quantité d'air; en fait, les dosages des ampoules se sont, en général, montrés très inférieurs à ceux des tubes.

Ajoutons que, pour l'ampoule comme pour le tube, le temps de passage de l'aérosol fut choisi de trente secondes pour l'aérosol inspiratoire (à la sortie du tube chenille de l'appareil générateur) et de quarante secondes pour l'aérosol expiratoire (à la sortie de la valve expiratoire du masque). Cette différence de durée a été décidée pour la raison suivante : le débit à la sortie du générateur est un débit évidemment continu, et le temps de passage est donc bien un temps effectif; tandis qu'à la sortie du masque le débit est discontinu, ne se faisant que pendant l'expiration, un tiers du temps de passage est, de ce fait, ineffectif; de là notre décision d'accroître la durée de passage de dix secondes.

b) Dosage par précipitation spontanée. — Nous avons laissé l'aérosol précipiter, spontanément, et *à l'abri de la lumière*, pour éviter toute décomposition. Au début de nos expériences, nous avons attendu vingt-quatre heures, quarante-huit heures, et même davantage; par la suite, nous avons réduit l'attente à sept ou huit heures, et les valeurs trouvées furent beaucoup plus élevées. Peut-être se produisait-il une certaine décomposition de la P. S. P. au cours des attentes prolongées. D'ailleurs, Jost [76] a montré depuis que la précipitation de l'aérosol était complète au bout de deux heures environ.

Nous lavions alors l'ampoule ou le tube, très soigneusement, avec la quantité d'eau alcaline donnant une solution

de teinte comparable à la dilution de l'étalon (1 cm³ de solution de P. S. P. dans 2 litres); cette quantité, de 5 cm³ ou de 10 cm³ selon les cas, était introduite à la pipette, ou avec une seringue bien calibrée en piquant à travers le caoutchouc obturant l'extrémité. Le rinçage devait être très soigneux, le solvant devant passer sur toute la surface du récipient. On prenait alors une partie aliquote du liquide de rinçage.

c) Dosage par précipitation électrostatique. — Les circonstances nous ont empêché d'avoir recours au procédé de précipitation électrostatique décrit par Jost [76] dans sa thèse. Il est basé sur la précipitation électrostatique des aérosols. Ces derniers arrivent dans un tube axial de 1 centimètre de diamètre intérieur et d'environ 20 cm³ de capacité, enveloppé extérieurement d'une feuille métallique maintenue par un deuxième tube concentrique, ceci constitue *l'électrode axiale;* à sa partie inférieure s'adaptent deux grilles de nickel.

Le tout est bien centré dans une éprouvette de verre de 5 centimètres de diamètre environ et de 30 centimètres de haut, recouverte intérieurement d'une seconde feuille métallique, constituant la *seconde électrode*.

Les deux électrodes sont reliées aux bornes du circuit secondaire d'un transformateur fournissant une différence de potentiel de 20.000 volts environ (un transformateur de radiologie convient fort bien).

Quel que soit le courant, continu ou alternatif, les particules se chargent sur les deux grilles de nickel et *précipitent quantitativement* sur les parois de l'éprouvette. A la tubulure de sortie de l'appareil, un spiromètre de Verdin permet de mesurer le débit.

Cet appareil électrostatique présente des avantages considérables. Il est aisé à manier et permet de travailler avec des volumes d'aérosol depuis 5 litres jusqu'à 150 litres : dans ces conditions, les dosages sont extrêmement facilités tant pour l'aérosol inspiratoire qu'expiratoire; il suffit d'interposer cet appareil sur le circuit habituel.

En clinique, ce dispositif pourrait rendre des services dans

le cas d'inhalations de longue durée pour récupérer des produits rares : insuline, pénicilline, etc., dans l'aérosol expiratoire.

d) Résultats. — Le tableau suivant groupe les résultats qui nous ont paru être obtenus dans les meilleures conditions (les chiffres d'une même ligne horizontale se rapportant à une même expérience).

Aérosol à la sortie de l'appareil générateur (aérosol inspiratoire)		Aérosol à la sortie du masque (aérosol expiratoire)	
Tube	*Ampoules*	*Tube*	*Ampoules*
39,4	34,3-38,1	32	21,6-22,5
39,1		37,5	24,5-19,2
43,5	49,9-46,6	25,1	

Les résultats sont exprimés en γ (γ = 1/1.000 de milligrammes) par litre. Il n'a pas été fait de correction relative à la température et à la pression; précisons cependant que les déterminations ont toujours été faites à une température sensiblement égale.

e) Commentaires. — Dans ce tableau ne figurent pas certains résultats qui nous ont paru peu sûrs pour les raisons suivantes :

— deux résultats concernant l'aérosol inspiratoire (méthode de circulation, 18 γ, 1 et 22 γ, 1 en ampoules), parce que, à ce moment de l'expérience, la cupule du générateur manquait de solution;

— deux résultats concernant aussi l'aérosol inspiratoire (méthode d'aspiration en ampoules à extrémités effilées, 55 γ, 7 et 55 γ, 6) par suite des critiques ci-dessus formulées vis-à-vis de cette méthode;

— quatre résultats concernant encore l'aérosol inspiratoire (méthode de circulation, 57 γ, 7 et 57 γ, 8 en tubes, 43 γ et 51 γ en ampoules), parce que l'aérosol prélevé provenait du fond de la cuve en grès, ce qui pouvait en avoir accru la richesse en P. S. P.;

— un résultat enfin, concernant toujours l'aérosol inspiratoire, mais déterminé non plus en plaçant le tube à la sortie du tube chenille du générateur fonctionnant à l'air libre, mais en l'intercalant dans le circuit inspiratoire du sujet en expérience entre le générateur et la valve inspiratoire du masque : la valeur trouvée était de 112 γ, 8. Dans une pareille disposition des choses, l'aérosol débité par le générateur de façon continue ne s'écoule, par contre, que de façon discontinue à travers le tube, puisque se heurtant périodiquement à la fermeture de la soupape expiratoire; pendant ce temps d'arrêt, l'aérosol peut plus facilement floculer sur les parois du tube, d'autant plus qu'en même temps il subit une surpression; enfin, la durée de passage dans cette expérience avait été de trois minutes. Cette valeur de 112 γ, 8 est évidemment aberrante; elle n'est cependant pas sans intérêt, car elle montre l'instabilité des aérosols et les difficultés multiples auxquelles se sont heurtées nos mesures.

Réduits à ceux qui nous ont paru utilisables de par leurs conditions d'obtention, les résultats de nos dosages montrent cependant une certaine cohésion.

La richesse d'un litre d'aérosol, à la sortie du générateur, serait donc de 35 γ à 50 γ. Mais ces chiffres sont sans doute trop faibles. A plusieurs reprises, en effet, nous avons cherché à confronter la quantité réellement consommée par le générateur à la quantité fournie par le calcul (concentration de l'aérosol × débit) en tenant bien entendu compte de toute la substance colorante déposée dans l'appareil et le long des tuyaux; et toujours la quantité calculée a été plus faible (nous en verrons deux exemples dans les protocoles expérimentaux ci-dessous rapportés); ce qui peut tenir soit à ce que le dosage de l'aérosol donne un chiffre trop faible, soit à ce que la récupération de la substance colorante retenue dans l'appareil, ou son dosage, soit déficitaire; d'après nos observations, nous pensons que la première éventualité est la plus vraisemblable.

A la sortie du masque (aérosol expiratoire), les valeurs sont

plus faibles, ce qui est rationnel, mais aussi beaucoup plus diverses, oscillant de 20 γ à 38 γ : ceci pourrait tenir à ce que le passage de l'aérosol dans le tube est discontinu, ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, et aussi sans doute au fait que l'air expiré est saturé en vapeur d'eau, ce qui pourrait bien aider encore à la floculation de l'aérosol.

Au total, ces chiffres ne peuvent donner qu'un ordre de grandeur. Ils ne sont pas assez certains pour qu'on puisse en faire état dans le calcul de la quantité d'aérosol inhalé, et encore moins dans celui de la quantité retenue dans l'appareil respiratoire.

Mais aussi bien, ces valeurs ne sont-elles pas indispensables à l'obtention du but poursuivi. Sans doute, l'étude du phénomène eût-elle été plus détaillée et la pénétration transpulmonaire eût-elle été suivie de plus près, ainsi que nous l'avons déjà souligné dans les premières lignes de ce paragraphe. Toutefois, pour avoir du phénomène une connaissance suffisante et pouvoir le chiffrer, il nous suffit, en réalité, de connaître : d'une part, la quantité de phénol-sulfone-phtaléine consommée; d'autre part, la quantité de cette substance ayant pénétré dans le sang. Les protocoles expérimentaux ci-dessous donnent les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions.

C. — Mesures du débit.

Cette mesure eût été, autant que le dosage des aérosols absolument nécessaire, si l'on avait persisté à vouloir calculer la quantité de P. S. P. inhalée connaissant la concentration de l'aérosol en cette substance et son débit. Cette façon de faire abandonnée, la mesure du débit n'en perdait cependant pas tout intérêt. Il restait, en effet, utile de savoir la pression à laquelle devait être réglé le manodétendeur de la bouteille d'air comprimé, pour que le débit permît une respiration facile du sujet en expérience. Nous avons consigné une série de mesures dans le tableau suivant :

Pression dans le manodétendeur (kg./cm²)	Nombre de détermination	Valeurs moyennes (litres/minute)	Valeurs extrêmes (litres/minute)
2,500	1	8,200	
2,750	16	8,240	8,150-8,500
2,875	1	9,300	
3,000	1	9,550	
3,250	4	9,780	9,630-10
3,500	6	10,320	10,150-11

Ces chiffres restent constants d'une expérience à l'autre si l'on a soin de conserver le même réglage du gicleur de l'appareil Teco (il suffit pour cela de tracer un repère sur la vis et de compter le nombre de tours). Toutefois, par mesure de sûreté, nous contrôlions le débit avant toute expérience.

C'est le débit correspondant à la pression de 2 kg. 750 qui nous parut répondre le mieux à nos desiderata, et c'est lui qui fut utilisé dans la plupart de nos expériences. Ajoutons qu'en gardant le même débit d'une fois à l'autre, on pouvait, d'autre part, espérer assurer la production d'un aérosol de même richesse, ce qui apparaissait comme une condition primordiale à l'établissement d'un rapport de pénétration transpulmonaire dans des conditions données, ce rapport étant sans doute susceptible de varier suivant la richesse de l'aérosol inhalé.

Ces mesures données et commentées, il ne nous paraît pas déplacé de dire brièvement la façon dont nous nous y sommes pris pour les réaliser. Dans l'impossibilité de nous procurer un débitmètre de Venturi, qui nous eût permis d'étalonner avec précision nos mesures, nous avons tout d'abord cru qu'un débitmètre dynamique de Gautier (Duffour [52]), branché à la sortie du manodétenteur, nous donnerait le débit de la bouteille du générateur, comme cela se passe dans l'oxygénothérapie par exemple. Mais cet appareil est fait pour fonctionner à l'air libre, où il donne une précision suffisante; ses indications ne sont plus valables lorsqu'un rétrécissement se trouve sur le circuit en aval, comme cela existait justement

dans notre montage où l'appareil de Gautier se trouvait placé avant le gicleur du générateur. Au demeurant, nous avons utilisé un spiromètre de Verdin, dont l'inertie est très faible, que nous placions à l'extrémité du tube chenille du générateur (selon le schéma ci-dessous).

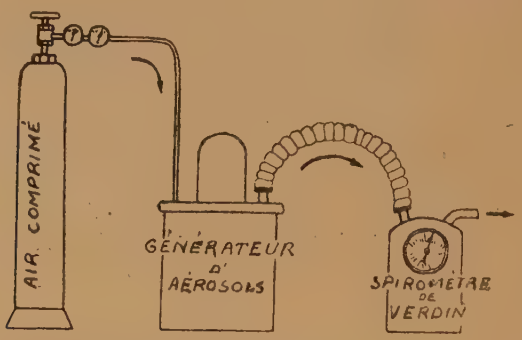

Fig. 4. — Disposition schématique des appareils pour les mesures de débit.

C'est dans ces conditions qu'ont été obtenues les mesures consignées dans le tableau précédent.

III. — Protocoles expérimentaux.

A. — Rapport de pénétration transpulmonaire de la P. S. P. inhalée.

Du 27 mars 1944 au 25 novembre de la même année, nous avons réalisé de nombreuses expériences en vue d'établir ce que nous avons ci-dessus défini le *rapport de pénétration*, c'est-à-dire la quantité de la P. S. P. inhalée ayant pénétré dans le courant sanguin. Au fur et à mesure de ces recherches, nos techniques s'amélioraient, arrivant enfin à nous donner, dans les derniers temps, la conviction d'expériences bien faites, et presque l'assurance de mesures aussi exactes que possible. Dans les paragraphes précédents, nous avons, chemin faisant, cité certaines de ces améliorations, et détaillé leurs raisons et leurs conséquences; nous n'ajouterons rien concernant ces premières expériences, qui ne représentent en somme qu'une marche d'approche. Par contre, nous donnons

ci-dessous, *in extenso*, le protocole de nos deux dernières expériences, qui sont, à nos yeux, les plus solides et les plus sûres.

PREMIER EXEMPLE

Déroulement de l'expérience.

22 novembre 1944 : Sujet H. M..., à jeun depuis la veille au soir.

— Les appareils sont installés; dans la cupule du générateur d'aérosol, on verse 10 cm³ d'une solution de P. S. P. préparée selon la technique ci-dessus rapportée, et conservée à l'abri de la lumière. Le débit de l'appareillage est contrôlé;

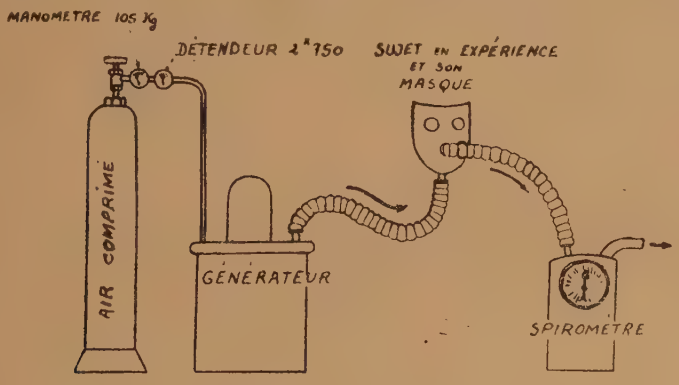

Fig. 5. — Disposition schématique des appareils au cours des expériences

sous 2 kg. 750 au détendeur, il sort du générateur 8 l. 200 à la minute.

— 8 h. 45 : H. M... s'étend sur une table d'examen, et respire dans un masque d'entraînement, de façon à se mettre dans les meilleures conditions d'expérience.

— 9 h. 05 : H. M... urine, puis se repose à nouveau après avoir bu 200 cm³ d'eau distillée.

9 h. 15 : début de l'inhalation. Le pouls est à 50, la respiration à 18. Le schéma ci-dessus résume le montage du circuit d'expérience.

L'expérience se déroule de façon régulière, ainsi que le montre la mesure du débit : en 3 minutes, 24 litres; — en

6 minutes, 50 litres; — en 12 minutes, 100 litres; — en 18 minutes, 150 litres; — en 24 minutes, 200 litres (à la 6e minute, le pouls était à 52 et la respiration à 12).

Au bout de vingt-quatre minutes d'expérience, on débranche le spiromètre, et à sa place on adapte les récipients à prélèvement d'aérosol expiratoire, selon des modalités qui ont été précédemment données. Ceci demande cinq minutes, pendant lesquelles le sujet en expérience continue à respirer comme auparavant.

— 9 h. 44 : fin d'inhalation. H. M... quitte le masque, qui est débranché du circuit; et on lui substitue les récipients à prélèvement d'aérosol inspiratoire. Cette manœuvre demande 8 minutes 30 secondes.

— 9 h. 52' 30'' : fin de l'expérience. On ferme le manodétendeur, qui s'est maintenu à 2 kg. 750 pendant toute la durée de l'expérience. Celle-ci a duré 37 minutes 30 secondes. Il reste 3 cm³ dans la cupule du générateur. Les urines sont alors recueillies environ toutes les heures jusqu'à 19 heures.

Dosage des aérosols de P. S. P. — Les dosages sont effectués selon la technique ci-dessus rapportée. Les valeurs obtenues sont de :

39 γ 1 pour l'aérosol inspiratoire (mesure faite en tube);
37 γ 5 (en tube), 24 γ 5 et 19 γ 2 (en ampoules) pour l'aérosol expiratoire.

Dosage de la P. S. P. éliminée dans les urines. — Celles-ci sont gardées jusqu'à 19 heures, et alcalinisées à ce moment seulement.

Heures des sécrétions	Volume des urines en cm³	Coloration rouge des urines alcalinisées
10 h. 05	405	+
11 h. 15	125	+ + + +
12 h. 15	68	+ + +
15 heures	210	+ + +
16 heures	60	+ +
17 heures	65	+ +
18 heures	30	±
19 heures	37	±

Fait avec des dilutions convenables de l'étalon de façon à avoir une meilleure égalité des teintes, le dosage a montré que ces 1.000 cm³ contiennent 2.100 γ de phénol-sulfone-phtaléine.

Récupération et dosage de la P. S. P. déposée sur les parois des tubes et des appareils du circuit inspiratoire :

— Sur les parois de la cuve du générateur, on récupère par lavage 23.530 γ, soit 3 cm³ 92 de solution de P. S. P.;
— Sur les parois des tubes inspiratoires, on récupère par lavage 492 γ, soit 0 cm³ 082 de solution de P. S. P.;
— Dans la cuve du générateur de 10 litres de capacité, il faut compter 10 litres d'aérosol, soit 400 γ environ, ou 0 cm³ 067;

en tout 24.422 γ de produit, soit 4 cm³ 07 de solution de P.S.P.

Dans la partie expiratoire du circuit, on pouvait doser 53 γ au niveau de la soupape expiratoire, et des doses infimes sur les parois du tube chenille se rendant au spiromètre.

Calcul du rapport de pénétration. — Il faut connaître pour cela : d'une part, la quantité inhalée; d'autre part, la quantité qui a pénétré dans le sang.

1° *Calcul de la quantité de P. S. P. inhalée.* — Cette quantité correspond à la quantité débitée par le générateur, réduite de la quantité récupérée au niveau de la partie inspiratoire de l'appareillage, soit 7 cm³ — 4 cm³ 07 = 2 cm³ 93 qui ont été débités en aérosols pendant les 37 minutes 30 secondes de l'expérience. Mais le sujet n'a en réalité inhalé que pendant 29 minutes. La quantité qu'il a inhalée est donc de :

$$\frac{2\ \text{cm}^3\ 93 \times 29'}{37'\ 30''} = 2\ \text{cm}^3\ 266 \text{ de solution de P. S. P.}$$

ou 13.596 γ du produit.

2° *Calcul de la quantité de phénol passée dans le sang.* — Cette quantité est calculée à partir de la quantité éliminée par les urines :

$$2.100 \times \frac{3}{2} = 3.150\ \gamma.$$

3° *Calcul du rapport de pénétration.* — C'est le rapport de la quantité passée dans le sang à la quantité inhalée :

$$\frac{3.150}{13.596} = 0{,}231 \text{ ou } 23{,}1 \text{ p. } 100.$$

Nota. — *a*) En calculant ce rapport, compte tenu non point de la quantité réellement débitée en aérosol, mais de la quantité calculée à partir du dosage des aérosols inspiratoires, on trouverait la valeur de :

$$\frac{3.150}{9.462} = 0{,}332 \text{ ou } 33{,}2 \text{ p. } 100.$$

b) Le calcul de la quantité déposée au niveau de l'appareil respiratoire, qu'on avait eu l'espoir de faire par différence entre les richesses des aérosols inspiratoires et expiratoires, donnerait dans cet exemple :

$$(39\ \gamma\ 1 - 37\ \gamma\ 5) \times 240 \text{ litres} = 384\ \gamma,$$

c'est-à-dire une quantité inférieure à la quantité effectivement éliminée dans les urines. Ceci montre clairement que ces dosages d'aérosols ne peuvent être tenus comme donnant une valeur de quelque précision; ils indiquent seulement un ordre de grandeur. Mais nous avons déjà précisé ce point précédemment.

DEUXIEME EXEMPLE

Déroulement de l'expérience.

25 novembre 1944 : Sujet H. M.... à jeun depuis la veille au soir.

— *Les appareils sont montés exactement comme pour l'expérience I*, mais, différence importante, la cupule contient *15 cm³* de solution de P. S. P. au lieu de 10 cm³ dans l'expérience précédente.

On règle la pression à 2 kg. 750, le débit à la sortie du générateur est de 8 l. 200 à la minute.

— 9 h. 25 : H. M.... après avoir uriné et bu 250 cm³ d'eau.

s'étend sur une table d'examen, et respire dans un masque d'entraînement.

— 9 h. 42 : *début de l'inhalation*. Le pouls est à 50, la respiration à 18.

L'expérience se déroule de façon régulière, comme le montre la mesure du débit : en 3 minutes, 24 litres; en 6 minutes, 50 litres; en 12 minutes, 101 litres; en 18 minutes, 152 litres; en 21 minutes, 180 litres; en 24 minutes, 206 litres (à la 12e minute, on débranche le spiromètre, et l'on prélève l'aérosol expiratoire; ceci demande 5 minutes 30 secondes, pendant lesquelles le sujet respire normalement.

— 10 h. 11' 30'' : *fin de l'inhalation*. On substitue au masque des récipients à prélèvement d'aérosol, ce qui demande 8 minutes 15 secondes.

—10 h. 11' 45'' : *fin de l'expérience*. On ferme le manodétendeur, qui s'est maintenu à 2 kg. 750. L'expérience a duré 37 minutes 45 secondes.

Il reste 8 cm³ 3 dans la cupule du générateur.

Les urines sont recueillies en 7 fois jusqu'à 19 h. 30.

Dosage des aérosols de P. S. P. — Les dosages effectués comme ci-dessus donnent les résultats suivants :

39 γ 4 pour l'aérosol *inspiratoire* prélevé en tube;
34 γ 3 et 38 γ 1 prélevé en ampoule;
32 γ pour l'aérosol *expiratoire* prélevé en tube;
21 γ 6 et 22 γ 5 en ampoule.

Dosage de la P. S. P. dans les urines :

Heures de miction	Volume des urines en cm³	Coloration rouge après alcalinisation
10 h. 20	490	+
11 h. 05	115	+ + + + +
12 h. 45	110	+ + +
15 h. 45	375	+ +
17 heures....	75	+
17 h. 50	40	±
19 h. 30	60	±

En comparant avec un étalon ayant une teneur de 1 γ 5 par centimètre cube, le dosage de la P. S. P. dans ces 1.265 cm³ a montré qu'ils contenaient 1.910 γ.

Récupération et dosage de la P. S. P. déposée sur les parois des tubes et des appareils de circuit inspiratoire :

— Sur les parois de la cuve du générateur, on peut doser 16.980 γ, soit 2 cm³ 83;
— Sur les parois des tubes inspiratoires, 250 γ, soit 0 cm³ 042;
— Dans la cuve du générateur de 10 litres de capacité, il faut tenir compte de 10 litres d'aérosol, 400 γ environ, ou 0 cm³ 067;

en tout, 2 cm³ 94 de solution de P. S. P., ou 17.630 γ de produit.

Dans la valve expiratoire, on a pu retrouver 300 γ de P.S.P.

Calcul du rapport de pénétration. — On doit connaître : d'une part, la quantité inhalée; d'autre part, la quantité qui a pénétré dans le sang.

a) *Calcul de la quantité de P. S. P. inhalée.* — Cette quantité correspond à la quantité débitée par le générateur, réduite de la quantité récupérée au niveau de la partie inspiratoire de l'appareillage :

15 cm³ — 8 cm³ 3 = 6 cm³ 7;
6 cm³ 7 — 2 cm³ 94 = 3 cm³ 76,

qui ont été débités en aérosol pendant les 37 minutes 45 secondes de l'expérience. Mais, en réalité, le sujet a inhalé pendant 29 minutes 30 secondes seulement.

La quantité qu'il a inhalée est de :

$$\frac{3\ \text{cm}^3\ 76 \times 29{,}5}{37{,}75} = 2\ \text{cm}^3\ 938\ \textit{de solution}\ \text{de P. S. P.}$$

ou 17.628 γ de P. S. P.

b) *Calcul de la quantité de P. S. P. passée dans le sang.* — Cette quantité est calculée à partir de la quantité éliminée par les urines :

$$\frac{1.190 \times 3}{2} = 2.865 \ \gamma.$$

c) *Calcul du rapport de pénétration.* — C'est le rapport de la quantité passée dans le sang à la quantité inhalée :

$$\frac{2.865}{17.628} = 0{,}162, \text{ ou } 16{,}2 \text{ p. } 100.$$

Ce deuxième exemple ne comporte pas de commentaires différents de ceux de l'expérience précédente, qu'il confirme.

B. — Modalités d'élimination urinaire de la P. S. P. inhalée.

Nous groupons ci-dessous quatre courbes de l'élimination urinaire de la P. S. P. : l'une a trait à R. S... (fig. 6), les trois autres à H. M... (fig. 7).

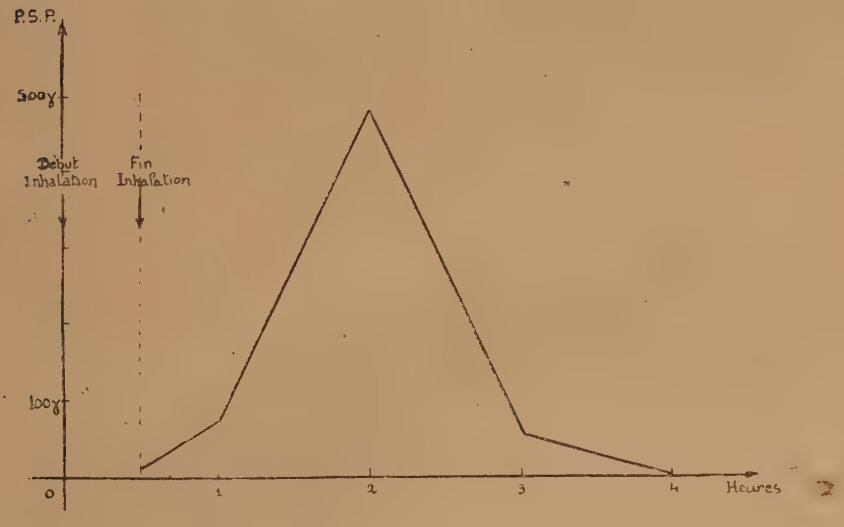

Fig. 6 (Sujet R. S...). — Elimination urinaire de la P. S. P. inhalée en aérosol.

Elles montrent toutes quatre un *maximum d'élimination* se *situant vers la deuxième heure.*

L'élimination de la P. S. P. inhalée est très rapidement totale chez R. S... en trois à quatre heures.

Par contre, chez H. M... (3 courbes), elle prend une allure plus étalée; elle est pratiquement complète vers la septième heure.

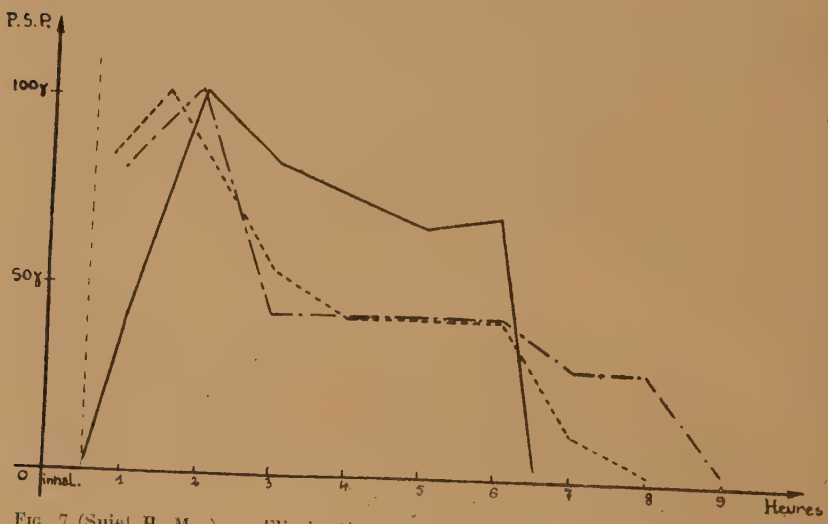

Fig. 7 (Sujet H. M...). — Elimination urinaire de la P. S. P. inhalée en aérosol à trois reprises différentes.

C. — Etude comparative des taux de pénétration transpulmonaire trouvés, par d'autres auteurs, pour des aérosols d'autres substances.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travail d'ensemble récent sur ce taux de pénétration; voyons ce que d'autres auteurs ont apporté sur cette question.

Heubner [72] a le premier signalé l'inconvénient majeur d'un réservoir quelconque, qui modifie considérablement la concentration de l'aérosol. Pour étudier la traversée pulmonaire, il a utilisé des solutions d'iodure de sodium et d'iodure de potassium. Il n'indique pas de détails expérimentaux. Nous savons seulement qu'il étalonne l'appareil et dose la substance dans l'air expiré. Constatant que 80 à 50 p. 100 de l'aérosol sont expirés, il obtient un *rendement de* 20 *à* 50 *p.* 100.

Sa conclusion est à retenir : « Les résultats furent trop peu nombreux pour les ériger en loi générale. Dans la mesure où les résultats furent comparables entre eux, on constate que la fraction retenue par le sujet est d'autant plus grande que la dimension des particules est elle-même plus grande et que le sujet respire plus profondément. »

C'est à la même époque qu'il indique que : pour obtenir un effet comparable chez un même sujet à jeun, il faut 30 fois plus d'insuline en inhalation que par la voie sous-cutanée.

Tiffeneau [117] a comparé les effets sur la pression artérielle, de l'*adrénaline* administrée au chien par inhalatin, à ceux observés par injection intraveineuse lente chez le même animal.

Pour évaluer la pénétration pulmonaire de l'adrénaline, il fait inhaler une solution à 1 *p.* 100 donnant un aérosol à 30 γ par litre. Il détermine par tâtonnement quel doit être le taux d'une solution d'adrénaline qui donne une élévation comparable de la pression artérielle. Ainsi, dans une expérience, l'inhalation de 60 γ *par minute* donne une élévation de pression artérielle identique à l'injection intraveineuse d'une solution d'adrénaline au rythme de 3 γ *par centimètre cube et par minute*.

Le taux de pénétration sera dans ce cas $\frac{3 \times 100}{60} = 5$ p. 100. Avec l'adrénaline, dans les meilleures conditions, Tiffeneau n'a pu dépasser une valeur de 20 *p.* 100. Il attribue cette limite à l'importance de l'expiration et aussi à l'oxydation de l'adrénaline au cours de la nébulisation, ce qui détermine un déchet de 20 à 30 p. 100.

Tiffeneau, dans la thèse de Pouteau [104], a étudié la traversée pulmonaire du *salicylate de sodium*. Cette substance, dit-il, « se retrouve très rapidement dans le sang et s'élimine en quasi-totalité par les urines, mais il n'est pas impossible qu'une quantité assez importante déposée sur les muqueuses bucco-pharyngées ou bronchiques, soit absorbée après un certain temps sans qu'il y ait eu passage à travers la mem-

brane alvéolaire ». Aussi procède-t-il comme pour l'adrénaline : inhalation d'une quantité connue de salicylate de soude, puis dosage du salicylate dans le sang quelques minutes après la fin de l'inhalation.

Les jours suivants, par tâtonnement, il cherche par injection intraveineuse lente, *de même durée que l'inhalation*, à obtenir une concentration sanguine identique de salicylate.

Avec une solution de salicylate à 50 p. 100, il nébulise 3 milligrammes de solution, soit 1.500 γ de produit pur; *en trente minutes*, l'animal inhale 90.000 γ; la concentration sanguine est de 21.000 γ par litre.

Les jours suivants, en injection intraveineuse lente pendant *trente minutes*, il a dû injecter 17.000 γ.

Le rapport de pénétration est de :

$$\frac{17.000 \times 100}{90.000} = 18{,}64 \text{ p. } 100.$$

Enfin, Tiffeneau [119], en étudiant l'action de l'éphédrine *chez l'homme* à propos du traitement de l'asthme, indique qu'une solution à 3 p. 100 d'éphédrine amène en quinze minutes, au contact de l'alvéole, 10.000 γ d'éphédrine.

La dose résorbée étant 2.000 γ (il ne donne aucun détail expérimental), le taux de pénétration devient :

$$\frac{2.000 \times 100}{10.000} = 20 \text{ p. } 100.$$

Jost [76] critique Tiffeneau de supposer résolu le problème de « l'égalité de l'activité d'une substance donnée administrée par voie intraveineuse et par voie d'aérosols »; nous nous sommes déjà expliqué sur ce point à propos des propriétés physiques.

Il nous semble que cette efficacité est liée à l'action pharmacodynamique du médicament et ne dépend pas de l'état transitoire d'aérosol. Il existe cependant une différence, c'est que la voie pulmonaire est un mode de pénétration intraartériel, évitant la barrière hépatique.

On pourrait reprocher plutôt à Tiffeneau la valeur assez

relative du taux sanguin en salicylate de soude. Mais telle qu'elle est, cette technique rendra d'autres services à la question des aérosols.

Résumons donc quelques taux de pénétration déjà cités :

— Adrénaline (chien) à 1 p. 100 donnant un aérosol à 30 γ par litre, 20 p. 100;
— Salicylate de soude (chien) à 50 p. 100 donnant un aérosol à 1.500 γ par litre, 18,64 p. 100;
— Ephédrine (homme) à 3 p. 100 donnant un aérosol à 83 γ par litre, 20 p. 100;
— P. S. P. (homme) à 0,6 p. 100 donnant un aérosol de l'ordre de 50 γ par litre, 16,2 et 23,1 p. 100.

Toutes ces valeurs sont bien de l'ordre de 20 *p.* 100. Nous nous sommes demandé si l'oxygène inhalé présente un taux de pénétration supérieur.

Hédon [70] enseigne que 1 litre d'air inspiré s'appauvrit de 49 cm³ d'oxygène, ce qui permet de calculer aisément le taux :

$$\frac{49 \times 100}{1.000 \times 20,9} = 0,234, \text{ soit } 23,4 \text{ p. } 100.$$

Pour Gley [63], 1 litre d'air s'appauvrit de 39 cm³ 5 à 49 cm³5; en appliquant le même calcul, on aura les valeurs extrêmes de 18,8 à 23,6 p. 100.

Pour Lefèvre [85], l'air qui à l'inspiration contient 20,89 p. 100 d'oxygène n'en contient plus que 16,06 p. 100 à l'expiration, ce qui fait un appauvrissement (toutes corrections faites, car le volume d'air diminue dans les poumons) de 49 cm³ 6 par litre, d'où un rapport de pénétration de 23,6.

D'après Bezançon [11], l'organisme consomme journellement 515 litres d'oxygène; si l'on fixe le débit respiratoire à 8 litres/minute, on peut calculer ainsi le pourcentage d'oxygène retenu :

$$\frac{515 \times 100}{8 \times 60 \times 24 \times 20,8} = 21,5 \text{ p. } 100.$$

Nous avons jugé intéressant de mesurer ce même taux de pénétration sur les deux sujets normaux ayant déjà servi aux mesures de pénétration de l'aérosol de P. S. P. Nous avons utilisé pour cela l'appareil de Bénédict, employé pour la détermination du métabolisme basal en circuit fermé.

La cloche était pleine d'oxygène et le gaz carbonique expiré était absorbé par la chaux sodée.

1° Le sujet H. M... a respiré 97 fois en 6 minutes, ce qui représente une ventilation de 60 litres. On a pu calculer que 2,7 p. 100 de l'oxygène inhalé avait été retenu (métabolisme basal abaissé de 13 p. 100).

2° Le sujet R. S... a respiré 90 fois en 6 minutes, représentant 45 litres; il n'a fixé que 3,5 p. 100 de l'oxygène inhalé (métabolisme basal abaissé de 8 p. 100).

Il faut remarquer que ces mesures sont faites en atmosphère *d'oxygène pur*. Si on ramène à la composition d'un air normal, pour nous retrouver dans les conditions des mesures classiques précédemment rappelées, les taux de pénétration deviennent respectivement : pour R. S..., 16,82 p. 100, et pour H. M..., 12,93 p. 100.

Au total, ces taux se montrent inférieurs aux données précédentes et peuvent peut-être s'expliquer par une certaine réduction de leur métabolisme basal. Elle reste néanmoins du même ordre de grandeur, et ainsi se trouve confirmée l'observation suivant laquelle, dans les conditions habituelles de la respiration, *l'oxygène passe dans le courant circulatoire dans la même proportion où pénètrent les aérosols ci-dessus étudiés*.

Jost [76] a étudié, grâce surtout à des aérosols d'hyposulfite de soude, ce qu'il a nommé le *coefficient de fixation aérogène* : obtenu en faisant la différence entre la teneur en ce produit à l'inspiration et à l'expiration. L'aérosol sortant du générateur et l'aérosol expiratoire sont dosés grâce à la précipitation électrostatique.

$$\text{Coefficient de fixation aérogène} = \frac{\text{quantité retenue par litre.}}{\text{quantité inhalée}}$$

Ses valeurs sont très élevées pour :

— Hyposulfite de soude (titré de 5 à 87 p. 100), 58 à 94 p. 100;

— Glucose (titré à 50 p. 100), 72 p. 100;

— Adrénaline (titrée à 2 p. 100), 90 p. 100.

Il a été lui-même surpris de ces résultats, « beaucoup plus élevés qu'on ne pouvait le penser, en ne tenant compte que de l'aspect du microbrouillard rejeté par l'expiration. La valeur très élevée de ces chiffres n'a pas manqué de nous surprendre, et nous ne nous sommes résolu à les mentionner qu'après avoir noté leur relative constance ». Nos dosages de P. S. P. inspiratoire et expiratoire vont, en effet, contre une valeur aussi élevée, l'aérosol *expiratoire* fournit une coloration rouge très nette au cours de son dosage sur un faible prélèvement.

Jost [76] a voulu déterminer également un *coefficient de pénétration transpulmonaire*. Il se contente d'un lavage de bouche et d'un gargarisme à l'eau distillée et retranche la valeur obtenue du coefficient aérogène. Cette méthode ne donne, semble-t-il, qu'un *coefficient de fixation trachéo-pulmonaire* et non une valeur de la pénétration transpulmonaire. Sur 100 p. 100 d'aérosol inhalés, 75 p. 100 sont retenus (coefficient de fixation aérogène), dont 35 p. 100 dans la bouche et l'arrière-bouche, et 40 p. 100 sont distribués dans les voies aériennes, *l'œsophage et l'estomac*.

Les travaux de Jost [76] sont intéressants : la valeur du coefficient aérogène nous paraît cependant élevée, mais ses mesures de la pénétration transpulmonaire s'arrêtent à l'alvéole.

Il n'a pas étudié la traversée d'une substance quelconque qu'il aurait pu doser dans le sang ou l'urine, ou par l'étude de ses effets généraux.

CHAPITRE III

ETUDES CLINIQUES : THERAPEUTIQUE DE L'ASTHME PAR LES AEROSOLS D'ALEUDRINE

Ce chapitre comprend trois parties :

Première partie : Asthme et aérosols.

Deuxième partie : Observations cliniques.

Troisième partie : Remarques générales sur la technique d'application et sur les résultats.

Première partie.

Asthme et aérosols.

Cette première partie comprend :

I. *Rappel historique de la thérapeutique de l'asthme par la voie respiratoire.*

II. *Les aérosols dans l'étude de l'asthme :*

A. Expérimentation.

B. Mécanisme d'action thérapeutique.

III. *Application des aérosols à la thérapeutique clinique de l'asthme :*

A. Travaux antérieurs.

B. Recherches personnelles :

— Oxydation de la solution;

— Dosage de l'Aleudrine contenue dans l'aérosol;

— Choix de la phase gazeuse de l'aérosol;

— Remarques pratiques sur la marche et l'entretien de l'appareil.

I. — Rappel historique de la thérapeutique de l'asthme par la voie respiratoire.

C'est au début du XIXe siècle que, d'après Trousseau [134], furent utilisées en Europe les cigarettes de datura, remède immémorial dans les Indes. Trousseau, asthmatique lui-même, fumait le cigare quand il était en forte crise, et vantait les cigarettes Espic à base de jusquiame, de belladone et de datura. Les malades qui ne fumaient pas allumaient de petis tas de poudre, ou bien des cônes répandant une micro-fumée (Lagneau [181]).

En 1873, un fait important passe presque inaperçu : Libermann [89], après Lasègue, constate les très bons résultats obtenus par l'inhalation de brouillards de chlorure d'ammonium. (Nous avons déjà cité le mode chimique d'obtention de cet aérosol, p. 16.) Il l'applique à la « bronchite chronique » et à la « dyspnée idiopathique ». Le procédé semble avoir eu un succès éphémère, puis tomba dans l'oubli. Depuis, Dautrebande [44] a pu montrer qu'il a un pouvoir nettement pneumo-dilatateur.

Ephraïm [55], en 1910, au cours d'une bronchoscopie, constate qu'une injection sous-cutanée d'adrénaline provoque une anémie de la muqueuse. Il a l'idée de l'administrer localement soit par la lumière du bronchoscope, soit grâce à un « spray » flexible. Cette méthode est pénible, aussi Heubner [71] fait-il quelques essais surtout expérimentaux avec l'adrénaline, à l'époque de ses travaux sur l'insuline.

D'ailleurs, depuis longtemps, les asthmatiques employaient dans des pulvérisateurs à main de nombreux mélanges à base de belladone, de datura (spécifique Lancelot en France, mélange de Türker en Angleterre).

Mais l'emploi d'adrénaline en pulvérisations, puis en aérosol, fait partie des travaux contemporains.

II. — Les aérosols dans l'étude de l'asthme.

A. — Travaux expérimentaux.

Dautrebande [44] s'est attaché à l'étude d'un nombre important des substances pouvant provoquer une « *pneumo-constriction* », un *broncho-spasme* pour d'autres auteurs. Avec des aérosols à 1 p. 100 de carbaminocholine (Doryl), de pilocarpine, d'histamine, il a pu reproduire chez l'homme une crise d'asthme expérimental et tuer un animal par asphyxie en quelques minutes.

L'histamine présente la particularité d'être pneumo-dilatatrice à faible concentration, et la caféine agit de même.

La crise expérimentale est enrayée très rapidement par les *aérosols « pneumo-dilatateurs »*. La plupart appartiennent aux médicaments orthosympathicomimétiques; « parmi eux, c'est de loin l'*Aleudrine* qui jouit des propriétés pneumo-dilatatrices les plus intenses et les plus durables ».

Dautrebande [28] a montré qu'en influençant directement la fibre musculaire « au-delà du système nerveux orthosympathique », les aérosols de nitrite de soude à forte concentration (10 p. 100) et de chlorures d'ammonium et de calcium (5 p. 100) font céder la crise d'asthme expérimentale.

L'aérosol parasympathicolytique d'atropine à 1 p. 100 a une action rapide sur le poumon contracté, alors qu'il n'a pas d'action pneumo-dilatatrice sur un poumon à l'état normal.

Tiffeneau et Beauvallet [122-123] ont étudié, dans le même but expérimental, l'action pulmonaire de l'acétylcholine. Alors que l'injection intraveineuse provoque une crise qui s'accompagne d'une chute tensionnelle avec bradycardie, l'aérosol déclenche *uniquement* un broncho-spasme.

Ils attribuent ce fait à une désacétylation de la substance au cours de la traversée pulmonaire sous l'action d'une diastase. Ceci leur a permis [126-127], puisque les effets géné-

raux du médicament sont supprimés, de proposer les aérosols d'acétylcholine comme test de la mesure de l'insuffisance respiratoire.

Troisier [132] a pu obtenir des cuti-réactions positives par des aérosols de B. C. G. et, par ailleurs, Jacquelin et Turiaf [74] ont déclenché au cours d'un traitement, par l'injection de quelques milligrammes de tuberculine, des crises d'asthme en quelque sorte expérimentales : ces deux faits nous paraissent intéressants à rapprocher.

Ces travaux n'ont pas permis de reproduire une crise *identique* à celle que l'on observe en clinique, mais le but immédiat de ces études a été surtout de choisir les médicaments les plus actifs et leurs meilleures conditions d'utilisation auprès du malade.

B. — Mécanisme de l'action thérapeutique.

Il est classique d'attribuer la crise d'asthme à un broncho-spasme. Cette pathogénie est sévèrement critiquée par Harvier et Perrault [69].

« ...On accorde, d'une façon générale, beaucoup trop d'importance au spasme bronchique, dans la pathogénie de l'asthme... Nombreux en sont arrivés à la conclusion que le broncho-spasme, s'il n'est pas entièrement à jeter par-dessus bord, n'explique qu'une toute petite part de l'énigme que constitue la crise d'asthme. Ce n'est pas une idée fausse, c'est une idée faible qui, cependant, règne allègrement dans les traités et guide presque exclusivement la thérapeutique clinique, et qui préside à l'essai expérimental de la plupart des médicaments proposés contre l'asthme. »

Ces auteurs attribuent au processus *vaso-moteur* le mécanisme de la crise d'asthme. Ils s'appuient :

1° Sur les *études anatomo-pathologiques* ayant montré, dans les cas d'asthme mortels, que les bronches n'étaient pas spasmées mais au contraire dilatées et encombrées d'une exsudation muqueuse considérable.

2° Sur le fait, signalé par Ameuille [1], que des *examens bronchographiques* n'ont pu montrer que dans quelques rares cas l'amincissement de la lumière bronchique. Dans un seul cas, il a pu voir les signes radiologiques céder à une infiltration novocaïnique du sympathique cervico-thoracique. La *bronchoscopie*, même en pleine crise, n'a pu, sur les bronches accessibles à l'endoscope, démontrer de façon certaine le spasme bronchique. En revanche, il a trouvé, de façon quasi constante, l'injection et l'épaississement de la muqueuse, avec hypersécrétion de mucus épais. Il ne peut conclure au rôle unique du processus vaso-moteur.

3° Sur un *argument clinique* : la fréquence actuelle des formes graves et mortelles d'asthme, qui, pour divers cliniciens : Claude [22], Vernon [137], seraient dues à l'emploi abusif des médicaments adrénaliniques, qui, dans leur « phase réactionnelle », exerceraient certains effets vaso-dilatateurs.

Tiffeneau [124] a tâché de préciser le rôle respectif des processus broncho-moteurs et vaso-moteurs dans la production de la crise d'asthme. Il s'est basé sur des recherches pharmacodynamiques et cliniques.

Sur l'animal et sur l'homme *normal*, un aérosol de Priscol ne déclenche jamais de crise d'asthme. Or, ce produit est doué de propriétés vaso-dilatatrices marquées, mais n'exerce pas d'action sur la musculature bronchique. Les résultats obtenus sur le poumon d'un chien à thorax ouvert nous paraissent moins démonstratifs.

Dans le traitement de la crise d'asthme, l'Aleudrine, qui a un effet broncho-moteur remarquable, a, par contre, une action vasculaire toute différente de l'adrénaline, puisqu'elle provoque de l'hypotension. De même, la Privine en aérosols ne produit aucune action curative, car elle n'est douée que de remarquables propriétés vaso-constrictives.

En conclusion, Tiffeneau adopte la conception de Dautrebande [29], pour qui les aérosols agiraient au niveau des petites bronchioles terminales : infundibula et atria. Mais il admet cependant que, dans certaines formes graves, il se

produit, sans doute à la faveur des irritations bronchiques répétées, que constituent les grands accès d'étouffement et de toux paroxystique, une lésion bronchique secondaire qui aboutit à la production d'importantes sécrétions muqueuses et surtout muco-purulentes. Le rôle du processus vaso-moteur est donc très important dans de tels cas.

III. — Application des aérosols à la thérapeutique clinique de l'asthme.

A. — Travaux antérieurs.

S'inspirant des travaux étrangers sur les pulvérisateurs électriques ou à air comprimé dans le traitement de l'asthme, Joltrain [75] emploie, en 1932, un pulvérisateur de verre résistant, dans lequel il nébulise par l'oxygène sous pression un mélange d'éphédrine, de teinture de belladone et de datura. Il obtient par ce procédé de bons résultats.

Mais Graeser [65], Nielsen [95], Larsen et Nielsen [84] introduisent les pulvérisations d'adrénaline dans la thérapeutique courante, le premier au taux de 1 p. 100, et les seconds au taux de 10 p. 100. Ils sont arrivés à mesurer les dimensions des particules fournies par des pulvérisateurs à main dont l'extrémité supérieure coudée élimine les grosses gouttelettes.

Pratiquement, les particules ont un diamètre variant de 1,4 micron à 5 microns; donc, elles atteignent l'alvéole.

Cette méthode donne des résultats intéressants que Nielsen [95] rapporte dans une statistique de 40 cas. La meilleure preuve de l'activité du traitement est sa généralisation rapide, et certains produits spécialisés, tels le Dyspné-Inhal, ont été utilisés par les trois quarts des asthmatiques que nous avons examinés.

Ce n'est qu'en 1939 que Richards, Barach et Cromwell [107] ont introduit les *aérosols* proprement dits dans la thérapeu-

tique antiasthmatique. Ils reprochent aux appareils à main :

1° leur faible débit;
2° la fatigue de la manœuvre pour un grand malade;
3° l'irritation due à l'Adrénaline à 1 p. 100 et sa pénétration dans la circulation.

Ils emploient un nébuliseur à air comprimé donnant un débit de 4 à 7 litres à la minute. Le malade subissait, 3 fois par jour : le matin, à midi et le soir, une séance d'inhalation de trois à dix minutes utilisant 1 à 2 cm^3 de solution. Le produit employé était le Néosynephrin (ou Adrianol, sympathicomimétique le plus actif en aérosol après l'Aleudrine pour Dautrebande). Exceptionnellement, le malade avait recours entre les séances à un pulvérisateur à main. Les résultats cliniques ont été très intéressants, et les auteurs ont pu mettre en évidence une augmentation marquée de la capacité vitale.

Ils ont étudié ainsi : 14 cas d'asthme, dont certains en état de mal, 10 cas d'emphysème chronique, une bacillaire atteinte de sclérose pulmonaire qui présentait des crises de dyspnée, dues à un spasme bronchique visible par bronchoscopie.

Ils ont employé également cette méthode dans des cas de broncho-pneumonie s'accompagnant d'une forte dyspnée et dans 3 cas de pneumonie.

La nébulisation, qui était faite à la demande du malade, avait lieu sous la tente à oxygène une douzaine de fois par jour.

Dautrebande, en 1941 et 1942 [31-40], publie les résultats obtenus avec les aérosols d'Aleudrine, seule ou mélangée avec un auto-vaccin, et utilise également d'autres produits.

L'année suivante, Tiffeneau [119], de son côté, traite 20 malades subissant de 2 à 5 séances d'une durée de dix minutes à un quart d'heure chacune, pendant lesquelles on aérolise 0 g. 10 d'éphédrine en solution à 3 p. 100. Il obtient trois sortes de résultats : immédiats, retardés ou nuls.

B. — Recherches personnelles.

Nous avons, à notre tour, traité des malades asthmatiques, pour tâcher de connaître quelles étaient les meilleures conditions d'administration, le produit le plus actif, la durée de chaque inhalation.

Ce qui nous donnait de l'assurance, c'était l'innocuité de la méthode que nous basions sur la faible pénétration transpulmonaire de la P. S. P.; d'ailleurs, nous n'avons eu aucun incident thérapeutique fâcheux. L'aérosol, dans l'asthme, n'est pas une « thérapeutique pathogène ».

Choix du médicament. — Après des essais peu démonstratifs avec des aérosols d'Antergan, d'Adrénaline et d'Ephédrine, nous avons utilisé presque uniquement la solution d'Aleudrine[1], livrée dans le commerce au titre de 1 p. 100. C'est un médicament de synthèse relativement récent, ne différant de l'Adrénaline que par sa chaîne latérale, c'est une iso-propyle adrénaline.

Comme l'Adrénaline, il comporte deux fonctions phénoliques en ortho, expliquant son oxydation facile à l'instar de l'Adrénaline.

Konzett [79] l'a étudié au point de vue pharmacodynamique, montrant que c'est un médicament qui n'est pas très vaso-constricteur, mais un *broncho-dilatateur puissant;* il abaisse légèrement la tension artérielle.

Dautrebande [42] a étudié l'action « pneumo-dilatatrice » d'un grand nombre de médicaments en aérosol; sous cette forme, l'Aleudrine est de beaucoup le produit le plus actif, et dont l'action est la plus durable. Par contre, sous la même forme, l'Adrénaline et l'Ephédrine ont une activité très réduite.

Ces résultats expérimentaux confirmaient bien notre première impression clinique.

---

(1) Nous adressons nos remerciements au Laboratoire Ballu, qui a bien voulu nous fournir la quantité d'Aleudrine nécessaire pour ce travail.

Dautrebande [34] a montré également une particularité importante : même avec la solution à 1 p. 1.000, inhalée 5 fois, *l'Aleudrine pénètre dans la circulation.*

Ceci se traduit par une tachycardie survenant en moins d'une minute, et que nous avons constatée chez de nombreux sujets; elle n'est pas gênante et disparaît assez rapidement. Mais avec l'aérosol nous n'avons pas observé de douleurs précordiales à type angineux, signalées par Dautrebande [34].

Cette facilité de diffusion réglera son administration : *il faudra faire inhaler l'Aleudrine pendant quelques inspirations seulement.*

Oxydation de la solution. — Au bout de quelques minutes d'emploi, la solution de P. S. P. devient très brune, et, au bout de quelques heures, elle devient noire. Ceci rappelle l'oxydation facile de l'Adrénaline, elle est peut-être facilitée dans l'appareil Teco par la présence du cuivre du gicleur plongeant dans la solution; mais elle a également lieu dans un pulvérisateur en verre.

Dans le cas de l'Adrénaline, Tiffeneau [117] accuse cette oxydation de provoquer une diminution d'activité de 20 à 30 p. 100; en est-il de même ici ?

L'expérience clinique le montre, une solution un peu ancienne soulage mal le malade en crise, c'est là le fait important.

Nous sommes heureux de remercier ici notre ami Cambar, qui a bien voulu appliquer aux solutions altérées l'élégante technique qu'il a mise au point sur la Daphnie [18]. Les temps de survie observés avec une solution fraîche à 1 p. 100 sont : 4' 5'' — 4' 10'' — 6' 20'' — 9' avec une solution à 1 p. 100 devenue brune : 14' 5'' — 10' 10'' — 9' 10'' — 13' 30''. Ceci montre une diminution globale de la toxicité, donc de l'activité.

On pouvait songer à remplacer l'oxygène par un gaz inerte, pour éviter l'oxydation de l'Aleudrine, l'azote par exemple; mais il est préférable de ne pas l'employer, car l'inhalation

d'azote pur, même pendant un temps très court (deux minutes), provoque des convulsions (Fabre et Rougier [56 *bis*]).

Parmi les nombreux antioxygènes connus, le gaz sulfureux et les sulfites nous semblent devoir être proscrits, car ils provoquent à eux seuls une crise, et presque tous les asthmatiques y sont très sensibles (vin blanc mûté, allumettes au soufre).

Nous avons étudié l'*acide benzoïque*, jadis indiqué par Debucquet [46] pour préparer les solutés injectables d'Adrénaline, sa solution a un pH convenable et est bien tolérée par le poumon. Les résultats n'ont pas été très convaincants, et actuellement nous préférons utiliser une faible quantité de solution pure (5 cm³ sont suffisants) ou la même quantité de dilution faite avec du sérum physiologique au moment de la nébulisation. Il semble qu'on puisse cependant faire mieux.

Maschas et Lavollay [91] ont indiqué que la *vitamine P*, ou de perméabilté capillaire, empêchait *in vitro* l'oxydation de l'Adrénaline tout en prolongeant les effets de cette hormone sur les organes isolés; l'*Epicatéchine* agirait de même. Nous n'avons pu appliquer ces recherches à l'aérosol d'Aleudrine; il semble que ce serait là le meilleur antioxygène possible.

Dosage de l'Aleudrine contenue dans l'aérosol. — Jost [76] a essayé de faire cette détermination après floculation électrostatique de l'aérosol, en étudiant la contraction spécifique des mélanophores isolés de *Cyprinus Carpio* qui passent de l'état ramifié à l'état sphéroïde.

Giroud, Desclaux et Martinet [62] ont pu utiliser cette réaction pour le dosage de l'Adrénaline.

Les résultats, entachés d'une certaine imprécision, donnent pour l'aérosol obtenu, avec la solution à 1 p. 100 d'Aleudrine, une valeur de 50 γ à 150 γ par litre. Avec une solution à 1 p. 1.000, l'aérosol aura une concentration 10 fois moindre de 5 γ à 15 γ par litre.

La technique de Cambar [18] a pu s'appliquer ici, car la technique de floculation spontanée ne permettait pas d'avoir

dans la prise d'essai une quantité suffisante de produit pour son dosage avec la Daphnie.

Choix de la phase gazeuse de l'aérosol. — Dans nos études sur la pénétration *transpulmonaire*, nous avons utilisé, pour nébuliser la P. S. P., des bouteilles d'air comprimé, car les compresseurs électriques laissent se dégager des vapeurs d'huile désagréables pour le sujet.

Chez les asthmatiques, comme phase gazeuse de l'aérosol, nous avons préféré utiliser l'oxygène, car chez des malades cyanosés cette adjonction paraissait logique; à la réflexion, en quelques inspirations, l'appoint d'oxygène est trop faible, et l'on peut fort bien s'en passer. (*La pression utilisée a toujours été* 2 *kg.* 750, *ce qui correspond à un débit de* 8 *litres/minute.*)

Pour cette même raison, nous n'avons pas utilisé le carbogène, qui, par le gaz carbonique, excite le centre respiratoire. Il a été employé par quelques auteurs dans le traitement de la crise d'asthme, car le sujet est en acapnie.

Remarques pratiques sur la marche et l'entretien de l'appareil. — L'appareil Teco est d'un maniement commode. Il faut prendre cependant quelques précautions :

1° Mettre une *quantité convenable de solution* d'Aleudrine; la quantité de 5 cm^3 est celle qui convient le mieux.

2° Après chaque nébulisation, il importe de *vider la cupule* amovible, pour éviter l'oxydation de la solution restante, de *nettoyer* le gicleur en y faisant passer une quantité importante d'eau ordinaire, et pour finir un peu d'eau distillée.

3° Si le gicleur est bouché, on peut le déboucher en obturant avec le doigt l'orifice de pulvérisation, et en ouvrant le manodétendeur, l'air comprimé effectuera un bon nettoyage intérieur. De temps en temps, il est préférable de démonter le gicleur.

Nous nous excusons de donner ces détails, mais il est arrivé parfois de croire le malade rebelle à la thérapeutique par les aérosols, alors que le gicleur était bouché ou la cupule vide.

Mise au point d'un autre appareil. — Cet appareil est excellent, mais n'est pas très transportable, car la cuve de grès est encombrante et fragile.

Nous souhaitions mettre à la disposition du médecin un appareil léger, peu encombrant, mais doué d'une égale activité. Notre ami, le Docteur Duhart, a bien voulu s'intéresser à ce problème.

L'appareil qu'il a construit ne comporte pas de cuve, elle est remplacée par un sac en toile caoutchoutée venant coiffer la partie supérieure du générateur proprement dit. Ce dernier est formé d'une cupule conique métallique, le gicleur est une tête de pulvérisateur de Vilbiss. La partie conique est surmontée d'un cylindre contenant une série de disques, très commodes à démonter.

L'appareil n'a pas de pied, il suffit de le suspendre. L'air comprimé arrive en bas par le sommet du cône.

L'embout en porcelaine, livré avec l'appareil Teco, a été remplacé par un embout en verre Pyrex, beaucoup plus agréable pour les malades; il est beaucoup moins épais et les gêne moins, quand il est en place dans le vestibule buccal.

L'appareil que nous venons de décrire est actuellement en remaniement, car nous désirons supprimer le sac de toile caoutchoutée servant de réserve d'aérosol. Mais il faut pour cela augmenter le débit de l'appareil, pour que le sujet ne ressente aucune gêne au cours d'une inspiration profonde.

La source d'air comprimé dans cet appareil portatif sera constituée par une bouteille de petite taille. Des essais faits avec une pompe d'auto, par suite du débit irrégulier, n'ont pas été satisfaisants.

Deuxième partie.

Observations cliniques.

Les circonstances, comme nous l'avons rapporté, nous ont conduit, en juin 1944, à traiter un asthmatique présentant un très sévère état de mal. Les résultats furent excellents,

et le malade, au moment de son départ, ne présentait plus de crise. C'est alors que nous avons voulu vérifier si, tout d'abord, le traitement de l'état de mal donnait un résultat constant; puis, avec plus de circonspection, si l'on pouvait parler de « *guérison de l'asthme* » par les aérosols, chez des sujets plus gravement atteints.

Le recrutement des asthmatiques se fit de deux manières : les médecins au courant de ce traitement firent hospitaliser les malades sévères pour les en faire bénéficier, après échec de toutes les autres thérapeutiques.

Ils adressèrent également à la consultation de l'hôpital les plus légèrement atteints pour leur faire subir un traitement ambulatoire.

On trouvera dans cette partie les résultats obtenus d'après *trente-cinq cas d'asthme* traités de juin 1944 à juin 1945.

Nous les avons divisés en deux groupes :

I. *Asthmatiques en état de mal plus ou moins marqué*, traités à l'hôpital ou en clinique. Ils sont au nombre de 14. Nous donnerons leurs observations *in extenso*. Parmi eux figure un décès chez un malade arrivé asystolique.

II. *Traitements ambulatoires*. Ce groupe comprend :

— des cas d'asthme infantile;

— l'étude particulière des observations les plus intéressantes;

— les résultats obtenus dans le cas des équivalents de l'asthme.

Nous terminerons en citant deux observations de dyspnée : un cas de sclérose pulmonaire et un cas de tuberculose ulcéro-fibreuse, hospitalisés pendant quelques jours seulement.

I. — Asthmatiques en état de mal.

Observation I.

Lah... (Pierre), 41 ans, garagiste.

Cette observation est celle du premier état de mal que nous ayons traité, et qui fut parmi les plus sévères.

Antécédents. — La première crise date de 1926, à la suite d'une saison sportive très chargée (aviron : moniteur à Joinville); elle dure près de trois mois. En 1927, il est opéré de polypes dans le nez (il aura huit opérations du même ordre). A la suite d'un refroidissement, il fait une nouvelle crise, très forte, calmée par des injections de chlorure de calcium. De 1930 à 1933, il fait trois cures au Mont-Dore, et jusqu'en 1938 il n'a plus de fortes crises.

En décembre 1938, il présente une crise très sévère, et bientôt s'installe un grave état de mal; il maigrit considérablement, passant de 90 à 65 kilos. Devant la gravité de son état, on lui injecte du Néo-Dmégon intraveineux, et on note une amélioration. Mais on prescrit en même temps, pour une courte période, de l'héroïne. Dès lors, le malade devient toxicomane, et le restera malgré les tentatives de désintoxication.

En 1940, il fait une saison au Mont-Dore; il va bien jusqu'en 1943, où il ajoute à l'héroïne le Pantopon et l'Eubine.

Vers le 15 *mai* 1944, il entre en état de mal asthmatique, se drogue de plus en plus (2 boîtes d'Evatmine, 10 ampoules d'Eubine, 3 ou 4 d'héroïne par jour). Son état empirant, il est hospitalisé le 27 juin. Dans ses antécédents personnels, on ne relève qu'un *ictère*. Malade gros mangeur, buvant d'une façon immodérée.

Examen (le 27 juin 1944). — On est en présence d'un malade couvert de sueur, au facies terreux, aux lèvres cyanosées, présentant une intense dyspnée expiratoire; il ne peut parler, ne peut même prononcer son nom, s'exprime par signes. A 11 h. 30, nous lui faisons une première série de 16 inspirations d'Aleudrine à 1 p. 100. Il est soulagé aussitôt, et nous raconte son histoire. A midi, la dyspnée réapparaît; elle est enrayée de la même manière. A 14 heures, 15 heures et 17 heures, nouvelles séries d'une dizaine d'inspirations. Après la dernière, il s'endort. Il aura 14 séries entre 11 h. 30 et minuit. Le 28 juin, 13 séries; le 29 juin, 12 séries; le 30 juin, 15 séries.

C'est à ce moment qu'on fait un sevrage total du Pantopon et de l'héroïne, dont on avait diminué les doses depuis son arrivée. Le 1er et le 2 juillet, 14 séries. Le 3 juillet, 11 séries. Le malade *va beaucoup mieux*. A partir de ce moment, on pourra diminuer le

nombre des inhalations : le lendemain, il n'en aura plus que 8, et le surlendemain 6.

Le 6 juillet, on peut pratiquer un examen radioscopique, qui montre un petit niveau liquidien dans le cul-de-sac costo-diaphragmatique droit; le poumon est collabé : il s'agit donc d'un *pneumothorax droit*. Les 7 et 8 juillet, 7 séries. Les 9 et 10 juillet, 5 séries. Le malade peut enfin se lever.

Le 10 juillet, il mange d'excellent appétit et au souper absorbe 7 à 8 cuillerées à soupe d'une marmelade traitée par le *gaz sulfureux*. Quelques minutes après, il ressent une très forte dyspnée; il lui faut 4 séries de 10 inhalations à un quart d'heure d'intervalle pour enrayer la crise ainsi provoquée.

A partir du 12 juillet, il parvient à se passer d'aérosols et n'utilise plus que quelques pulvérisations de Dyspné-Inhal. Le 20 juillet, au spiromètre, il peut expirer 4 l. 460, et il sort le même jour.

Examens de laboratoire (juin 1944) :

Urines :

Albumine, 0,07;
Culot de centrifugation normal.

Azotémie : 0,40.
Cholestérol : 1,50.
Crachats : très nombreux éosinophiles.
Liquide de ponction pleurale : très nombreux polynucléés en voie de cytolyse, quelques cellules endothéliales. Absence de germes.

Hématologie :

Hémoglobine, 85 p. 100;
Globules rouges, 4.600.000;
Globules blancs, 7.200;
Polynucléaires neutrophiles, 61 p. 100;
Polynucléaires *éosinophiles*, 17 p. 100;
Monocytes, 2 p. 100;
Lymphocytes, 20 p. 100.

Epreuve de la galactosurie normale.

Vitesse de sédimentation (Westergreen), 6 mm. au bout d'une heure.

Vernes-résorcine : densité optique, 5.

Le 30 août, il revient d'Audenge. A l'examen radioscopique, son *pneumothorax a disparu*. Il est en excellent état, a engraissé, mais présente une très légère dyspnée que la solution à 1 p. 1.000 enraye mal, et que la solution à 1 p. 100 fait cesser aussitôt.

Le malade passe un très bon hiver, n'utilisant que quelques pulvérisations de Dyspné-Inhal.

En 1945, il a au mois de mai un *coryza spasmodique* pour la première fois et revient. Il a l'impression d'avoir la respiration bloquée, et cette gêne est plus accusée quand coexiste une poussée d'urticaire. Toutes les nuits, à 1 h. 30, il a une forte crise d'asthme durant trois quarts d'heure.

A l'examen, rhoncus et sibilances, expiration prolongée; l'examen radioscopique ne montre aucune particularité. Pendant quinze jours, il fait 4 séries quotidiennes d'Aleurine à 1 p. 100 et repart très amélioré. Il nous affirme être guéri de sa toxicomanie.

En résumé, cette observation rapporte un grave état de mal, enrayé par l'Aleudrine à 1 p. 100. Ce sujet était toxicomane et a pu être désintoxiqué. Il a présenté un pneumothorax spontané et une grande sensibilité au gaz sulfureux. Il a été amélioré par les aérosols, mais non guéri.

Cette observation de pneumothorax spontané dans l'asthme est intéressante, car elle est très rare. On n'en connaît que 14 cas dans la littérature mondiale (Castex [20], Trowbridge [136]). Celui-ci ne s'est pas éloigné de la description donnée par ces auteurs, n'a pas comporté de fièvre et a évolué favorablement en quelques jours.

Observation II.

Chouv... (André), 33 ans, sculpteur-ébéniste.

Le malade entre, le 16 septembre 1944, en état de mal asthmatique.

Antécédents. — Son asthme a débuté à 25 ans par des crises peu sévères survenant par périodes de cinq à six jours, lui laissant un mois de répit.

En 1940, il a la première crise, vraiment forte, qui nécessite une injection d'Evatmine. En 1942, il présente des crises douloureuses dans l'hypocondre droit, et l'examen radiologique est en faveur d'une colo-cholécystite avec périduodénite.

Le 4 septembre 1944, en se rendant à Saint-Denis-de-Pile, il prend froid, puis couche dans une pièce que l'on avait désinfectée en faisant brûler du *soufre*. Pendant la nuit, il a une très forte crise, et le lendemain, après un voyage très pénible, en partie à pied, il s'alite.

Traitement. — L'Aleudrine en pulvérisations, les piqûres d'Evatmine, n'ont bientôt plus d'action.

Examen. — On est en présence d'un malade très fatigué, couvert de sueur, cyanosé, au regard anxieux. Il a une température de 38°. Il présente un gros tirage et une dyspnée constante. A l'auscultation, bruit de pigeonnier et une expiration très prolongée. Il se plaint de ne pouvoir cracher; il a un pouls rapide, à 100, mais les bruits du cœur sont bons. Tension artérielle : Mx. 16; Mn. 6; Io, 3. La palpation de l'hypocondre droit est douloureuse, ainsi que la manœuvre de Murphy. Son foie paraît plutôt ptosé.

Examens de laboratoire. — Dans les crachats, on met en évidence de très nombreux *éosinophiles*, mais la recherche du bacille de Koch est négative.

Hématologie :

Hémoglobine, 95 p. 100;
Globules rouges, 4.900.000;
Globules blancs, 13.200;
Polyneutro, 55 p. 100;
Eosinophiles, 23 p. 100;
Monocytes, 9 p. 100;
Lymphocytes, 13 p. 100.

Evolution. — Le 16 septembre, par manque d'oxygène comprimé, on utilise l'appareil Teco avec une pompe à main, mais sans résultat, et l'on pratique 2 injections d'Antergan à 0 g. 15.

Le 17 septembre, le malade passe une assez bonne après-midi, bien que l'amélioration soit incomplète à l'auscultation. il reçoit 6 inhalations seulement d'Aleudrine à 1 p. 100.

Le 18 septembre, il a passé une très mauvaise nuit, sa dyspnée a redoublé, son rythme respiratoire est de 30, son pouls est à 130, et il a 37°7. Il expectore abondamment, mais ses crachats se détachent mal. On commence un traitement par injections intraveineuses de Solufontamide, et on le poursuivra jusqu'au 26. Pour diminuer son expectoration, on utilise l'aérosol d'atropine à 1 p. 100, mais sans résultat. On formule une potion expectorante à l'ipéca. Dans la matinée, son état empire brusquement, et nous avons peur de le perdre. Nous n'hésitons pas à multiplier les inhalations : de 10 heures à minuit, il recevra 16 séries d'Aleudrine à 1 p. 100, comportant chacune 10 inspirations.

Le 19 septembre, on continue heure par heure jusqu'à 8 heures. A ce moment, l'état de mal paraît enrayé; il expectore aisément. Jusqu'à minuit, il n'aura plus besoin que de 4 inhalations.

Le 20 septembre, 4 inhalations suffiront; on poursuivra dorénavant le traitement habituel.

Dès le 22 septembre, il peut se lever, et l'on pratique un examen radioscopique : les deux hiles sont légèrement chargés; le sinus costo-diaphragmatique droit présente un léger accrochage.

Le 1er octobre, il peut se passer de toute inhalation, et il sortira le 9, ayant repris du poids et ne présentant plus de dyspnée.

Observation III.

Dussœw... (Emile), 45 ans, directeur d'usine.

Antécédents. — Aux Indes, ce malade a jadis été atteint de paludisme. En 1940, il a eu une cortico-pleurite. A 44 ans, au mois d'août 1944, apparaît pour la première fois une dyspnée présentant de légers paroxysmes, et cet état persiste jusqu'au 16 septembre, où il fait une première crise d'asthme typique.

Traitement. — Les crises se rapprochant (3 à 4 par jour), on lui injecte de l'Evatmine, qui ne le soulage que quelques heures; la morphine le fatigue; l'inhalation de Pyridine est sans action.

Le 25 septembre, il est en état de mal et entre à l'hôpital.

I. *Premier séjour : 30 septembre-10 octobre* 1944.

Le malade supporte l'aérosol d'Aleudrine diluée, mais non celui d'*Aleudrine à 1 p. 100, qu'on ne pourra jamais utiliser chez lui.*

L'Aleudrine à 1/500 permet d'enrayer, à raison de 10 séries par jour, sa forte dyspnée.

Le 4 octobre, une radiographie montre une légère surcharge des hiles, et une trame un peu accentuée. Sous l'écran, son diaphragme n'a pas la mobilité normale.

Il rentre chez lui le 10, à Saint-Sauveur-du-Médoc.

A son arrivée, un vent violent et un brouillard dense font réapparaître en quelques jours ses crises.

II. *Deuxième séjour : 20 octobre-4 novembre* 1944.

Il est obligé de revenir dans le service, et ne recevra pas cette fois d'aérosol.

Son foie est volumineux et sensible.

On pratique 10 injections de Sodothiol, et on prescrit 0 g. 60 d'Antergan par jour pendant dix jours. Plusieurs examens de crachats ne montrent pas de bacille de Koch.

A la fin de son séjour, sa dyspnée a cessé, mais dès son retour chez lui il entre dans un état de mal asthmatique plus sévère que la première fois.

III. *Troisième séjour : 10 novembre-4 décembre* 1944.

L'Aleudrine à 1/500 le remet rapidement sur pied. Il recevra tous les jours, 2 à 3 fois par jour, 3 séries de 10 à 15 inspirations.

a) Avec la solution diluée, on n'a jamais pu obtenir chez lui, après une séance d'inhalations, la disparition complète des rhoncus et des sibilances, ce qui s'observe couramment, avec la solution forte. Il avait cependant, après elles, un temps d'apnée volontaire de quarante secondes, et l'on entendait mieux son murmure vésiculaire.

b) Nous avons essayé chez lui l'emploi d'un *ballon de caoutchouc* contenant de l'aérosol, tout récemment préparé; les résultats ont été très nettement inférieurs à ceux de l'inhalation directe : ceci confirme cliniquement les dosages de Jost, qui a mis en évidence que les deux tiers de l'aérosol précipitent dans un ballon au bout d'une minute.

Une cuti-réaction à la tuberculine a été trouvée très positive, et l'on a commencé chez lui un traitement par la tuberculine en scarifications. Nous n'avons pas revu le malade depuis.

Il s'agit d'un asthme sévère, apparu tardivement, chez un sujet ayant présenté quatre ans plus tôt une cortico-pleurite.

Ce malade ne pouvant tolérer l'Aleudrine en solution forte, il semble que l'on puisse attribuer à ce fait la qualité inférieure des résultats obtenus.

Observation IV.

Gauss... (Jean), 34 ans, ébéniste.

Antécédents. — Son asthme a débuté à l'âge de 13 ans; il a présenté alors de courtes périodes de crises de trois jours environ, et très espacées. Avant son service militaire, il avait une crise par mois. Pendant son service à Angoulême, puis en Syrie, il n'a eu aucune crise. Elles ont réapparu quinze jours après son retour chez lui.

En 1934, il présente un état de mal et reste alité trois semaines. Une deuxième crise, aussi forte, entraîne sa réforme en 1939.

A partir de cette époque, le malade, très gêné dans son travail, dormant mal, a mené une existence misérable. Cet état empire le 15 septembre 1944, et le 26 s'installe un état de mal asthmatique, pour lequel il entre le 1er octobre 1944.

Thérapeutiques antérieures. — Très variées. Il est resté longtemps fidèle aux fumigations de poudre Legras. L'Aleudrine *per linguale* ne le calmait que peu de temps et lui donnait des douleurs angineuses.

Traitement. — Dès son admission, il est soulagé. Le 2 octobre, 7 séries; le 3, 11 séries; le 4, 9 séries d'Aleudrine à 1 p. 100. Il va bien à partir de ce moment, et, du 5 au 10, on se contente de solutions diluées.

A cette date, un coryza ne détermine pas chez lui de rechute. Sorti le 11 octobre, il a présenté, au bout de quelques semaines, un fort coryza, qui, cette fois non plus, n'a pas aggravé son asthme; il garde cependant un fond de dyspnée.

Observation V.

Peti... (Marguerite), 44 ans, téléphoniste.

Antécédents. — En 1919, son asthme a débuté à l'occasion d'une congestion pulmonaire, ayant duré trois semaines. Elle a des crises fréquentes jusqu'en 1923. De 1923 à 1928, elle garde une légère dyspnée, mais n'a plus de crise proprement dite. En 1928, elle fait une crise sévère, nécessitant une *première hospitalisation* de quinze jours : on a noté, au cours de son séjour, un emphysème sous-cutané cervical, qui s'est résorbé en peu de temps (Cf. Castex [20]). Un mois après, *deuxième hospitalisation*, qui dure trois mois.

De 1929 à 1937, elle est dyspnéique, mais sans forte crise. En 1937, *troisième hospitalisation*, qui dure trois semaines. En 1942, en janvier et décembre 1944, elle a trois fortes crises, traitées par l'Evatmine et l'Antergan. Le 15 février 1945, s'installe un état de mal asthmatique ne cédant à aucune thérapeutique, et elle entre dans le service.

Antécédents héréditaires. — Mère asthmatique.

Examen. — Expiration très prolongée à l'auscultation, malade extrêmement fatiguée et cyanosée.

Les premières inhalations d'Aleudrine la calment. Pendant la nuit, le gicleur de l'appareil se bouche, et elle ne peut continuer le traitement, mais il est repris le lendemain matin, et dès le troisième jour le résultat est excellent. Elle fait des séries d'inhalations d'Aleudrine forte pendant dix jours, et peut s'en passer quelques jours avant sa sortie au début de mars.

Les examens de laboratoire et la radiologie ne présentèrent rien de particulier.

Observation VI.

Ces... (Raymonde), 22 ans. Entrée le 16 novembre 1944.

La maladie débute en octobre 1943 par une toux spasmodique rebelle à tous les traitements. Cette toux était presque continuelle, mais ne ramenait aucune expectoration.

Cette toux augmentant après les repas, la malade en était arrivée à réduire considérablement son alimentation.

Assez rapidement à la toux s'est ajoutée une sensation de nez bouché, mais sans hydrorrhée nasale, éternuements et larmoiements.

En mars 1944 apparaît une dyspnée, qui n'est soulagée qu'une fois, pendant une dizaine d'heures, par une injection de Pressyl.

En avril 1944, la dyspnée augmentant, on commence un traitement par l'Evatmine. Elle reçoit au minimum 2 injections par jour, la première avant le repas de midi, et la seconde dans la nuit. Au maximum, elle arrive à 6 injections d'Evatmine *qui calment la toux;* mais le lendemain, au réveil, elle se plaint de céphalée et de palpitations, l'anorexie persiste.

Elle est examinée à la fin du mois : l'on ne trouve aucune lésion à l'examen radiologique, et l'on conseille des pulvérisations d'Aleudrine qui la soulagent; pendant tout le mois de mai, elle arrive à cesser toute piqûre.

Au début de juin, on commence l'Aleudrine *per linguale*, qui n'agit pas et qu'elle supporte mal. Elle reçoit une série de vaccin antiasthmatique Minet, et, jusqu'au mois de septembre, reçoit de 1 à 2 piqûres d'Evatmine par jour.

Au mois d'octobre commence un véritable état de mal qui nécessite 6 injections d'Evatmine par jour, mais la toux spasmodique disparaît.

Au début de novembre, elle reçoit 12 injections par jour et entre à l'hôpital le 16.

Antécédents. — Aucune particularité : pas d'asthmatique dans la famille.

Examen. — On est en présence d'une jeune femme très amaigrie. Elle pesait avant le début de la maladie 55 kilos (taille, 1 m. 55), et n'en pèse plus que 45. Elle persiste dans son anorexie, car toute alimentation provoque une exacerbation de sa dyspnée.

Le diagnostic de mal asthmatique est manifeste.

On la garde en observation pendant une semaine, mais on est obligé de pratiquer plusieurs injections d'Evatmine par jour.

Le traitement par aérosols d'Aleudrine à 0,2 p. 100 est instauré :

Le 24 novembre, à 19 heures, 3 séries de 6 inspirations; elle est soulagée.

Le 25 novembre, à 12 heures, 3 séries de 6 inspirations procurent une amélioration, mais elle a besoin, à 19 heures, de 3 nouvelles séries de 6 inspirations; elle passe une bonne nuit.

Le 26 novembre, à 12 heures, 3 séries de 6 inspirations, qui seront les dernières.

La malade va beaucoup mieux, se lève; elle n'est plus dyspnéique, dort toute la nuit, et mange d'excellent appétit, car les repas ne déclenchent plus de crise.

Le 8 décembre, 2 séries de 6 inhalations, et sort à cette date.

Actuellement, la malade va très bien.

Observation VII.

Cast... (Charles), 55 ans, pharmacien.

Antécédents. — A 47 ans, coliques néphrétiques et hépatiques. A 50 ans, première crise très nette et très forte; depuis lors, les crises se répètent en estompant leur netteté et en prolongant leur durée.

Traitements antérieurs. — L'Evatmine, le sérum de Heckel, ont une action très brève; il faut les répéter très souvent. A deux reprises, on pratique des cautérisations nasales qui déclenchent chaque fois une crise d'asthme très forte.

Examiné en 1944 par le Docteur Saric, en dehors d'une crise : malade essoufflé, légèrement cyanosé. A l'auscultation : peu de ventilation pulmonaire, quelques sibilances, mais n'ayant pas l'expiration prolongée de l'asthmatique. Une radiographie confirme le diagnostic clinique de *sclérose pulmonaire*. Le traitement prescrit pour un mois consiste en cholérétiques, Sodothiol, régime hypotoxique. Une injection de Sodothiol donne une forte réaction inflammatoire suivie d'un abcès. *Pendant toute l'évolution de l'abcès, aucune crise d'asthme;* elles reprennent quand toute suppuration a cessé. Avant que le mois se soit écoulé s'installe un *état de mal :* l'Evatmine, le sérum de Heckel, sont inefficaces et paraissent même nocifs; cet état se prolongeant et s'aggravant, le malade entre en clinique.

On commence par l'aérosol avec une solution à 1 *p.* 500; *sans résultat*, on emploie la *solution à* 1. *p.* 100 de la manière habituelle : le *malade est rapidement soulagé.*

Observation VIII.

Coul... (Marguerite), 45 ans, employée.

Antécédents. — Son asthme a débuté à l'âge de 8 ans, mais elle n'a présenté d'épisode sévère qu'à l'occasion d'une « grippe », il y a quelques années.

Le 3 janvier, à la suite d'un fort coryza, elle doit s'aliter, pour une très forte dyspnée, pendant treize jours. Après une courte accalmie, elle entre en violent état de mal, le 23 janvier.

Traitements antérieurs. — Une cure thermale à Luchon l'a beaucoup améliorée; elle a subi sans résultat des attouchements sympathiques; en janvier dernier, échec de tous les traitements; seul le Dyspné-Inhal lui procurerait une courte accalmie.

Examen (le 12 février). — Malade très cyanosée, très dyspnéique, dont l'auscultation est caractéristique.

La radiographie montre une trame très accentuée, surtout à droite. La malade signale que c'est au cours de ses dernières règles, peu abondantes, que son état a empiré. Une cuti-réaction a été très fortement positive.

Le traitement habituel par l'Aleudrine forte l'améliore rapidement. Le 20 février, elle n'a plus de paroxysmes, et elle sort le 22

Depuis sa sortie, pour soigner une légère dyspnée résiduelle, elle vient à l'hôpital, pour subir quelques inhalations.

Observation IX.

Dubu... (Charlotte), 44 ans.

Antécédents. — Son asthme paraît remonter à l'enfance, mais elle a sa première crise typique à 25 ans, lors de la fenaison. Jusqu'à 30 ans, ses crises sont rythmées par les règles.

Le 15 mai 1945, une dyspnée permanente s'installe, entrecoupée de paroxysmes de plus en plus fréquents. Son médecin l'envoie à l'hôpital devant l'échec des autres thérapeutiques.

Traitements antérieurs. — Autohémothérapie, rayons ultra-violets, rayons X, attouchements sympathiques, adrénaline, éphédrine, Frénix. L'Antergan injectable (2876 R. P.) n'a pas agi dans la dernière crise.

Examen. — Malade cyanosée, dyspnéique, à respiration bruyante Elle est assise sur son lit. Son thorax est globuleux, et à l'auscultation on entend un bruit de pigeonnier. Elle se plaint de douleurs précordiales; l'auscultation du cœur est normale. Tension artérielle : Mx, 12,5; Mn, 5; Io, 3.

Traitement. — Le 30 mai, toutes les deux heures, une série de 8 inspirations avec la solution faible (1/500). Aucun résultat; mais, le 31 mai, l'inhalation de *solution forte apporte une amélioration.* On continue le traitement pendant quelques jours, et la malade sort le 9 juin.

Observation X.

Dubu... (Pierre), 44 ans, artisan-mécanicien.

Antécédents. — A 18 ans, le malade a une pleurésie et des hémoptysies qui le vouent à un repos forcé d'un an environ. A 21 ans, il est réformé pour de nouvelles hémoptysies. Puis sa vie est entre-

coupée de nombreuses « bronchites », accompagnées de fièvre et de sueurs profuses. Il garde un fond permanent de dyspnée qui s'exacerbe à l'effort. A 35 ans, il présente des crises comitiales.

C'est à 40 ans qu'apparaissent les premières crises d'asthme sans horaire précis : au début, elles sont mensuelles, puis se rapprochent, augmentent de durée; depuis deux ans elles durent parfois vingt-quatre heures. Ce malade a accompagné sa femme dans le service la veille au soir (V. obs. IX). En rentrant chez lui, il présente un petit état de mal, et il entre salle 15, le 31 mai.

Traitements antérieurs. — Il a reçu, en plus des traitements habituels, du Diapros et des sels d'or.

Examen. — Malade ayant une respiration courte et superficielle, une toux grasse. A l'auscultation : quelques râles ronflants et sibilants; expiration prolongée. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 5; Io, 3.

Une radiographie nous montre une accentuation discrète de la trame, plus marquée au niveau des hiles et à gauche.

Traitement. — Comme pour sa femme, les inhalations à 1/500, même très rapprochées, ne donnent que peu de résultats. Mais avec la solution à 1 p. 100, l'amélioration est rapide et persistante.

Observation XI.

Loust... (Marie), 61 ans.

Antécédents. — De 18 à 25 ans, à la Nouvelle-Orléans, la malade a présenté des bronchites fréquentes. Pendant un long séjour à Cuba, son état s'est beaucoup amélioré. En 1915, au début de sa seconde grossesse, elle a fait sa première crise d'asthme, qui s'arrête au quatrième mois. En 1920, à la fin de sa quatrième grossesse, son asthme réapparaît et ne cédera plus pendant les trois grossesses suivantes. Depuis, tous les hivers, dans un climat rigoureux (Pyrénées), elle devait s'aliter à plusieurs reprises. En 1944, elle est hospitalisée pour la première fois de février jusqu'en juillet, pour une bronchite chronique s'accompagnant de crises paroxystiques. Elle est traitée par des injections intraveineuses de

novocaïne, répétées tous les deux jours. Les résultats immédiats sont excellents; mais trois jours après son retour chez elle, la dyspnée s'accentue, et elle fait un deuxième séjour à l'hôpital à partir de septembre 1944. Elle présente un léger état de mal, expectore difficilement, et on y remédie par une potion à l'ipéca et par des aérosols d'Aleudrine à 1 p. 100. Les paroxysmes cèdent; elle garde cependant un léger fond de dyspnée, qui lui permet toutefois de se lever.

Elle quitte l'hôpital le 13 octobre.

En décembre 1944, elle fait un épisode « grippal » et entre à nouveau le 12. L'auscultation montre une expiration prolongée typique.

A l'examen radioscopique, les deux champs sont clairs; l'hémicoupole diaphragmatique gauche est accrochée.

Dès le lendemain, sa dyspnée est très améliorée, et on continuera son traitement avec la solution forte jusqu'au 11 janvier, date de sa sortie.

Observation XII.

Coud... (Félicie), 48 ans.

M. le Professeur Dupérié, en juin 1944, nous a demandé d'appliquer la thérapeutique par aérosols à cette asthmatique en état de mal, qui avait déjà fait plusieurs séjours dans mon service pour la même raison.

A la suite de divers traitements (sels d'or, traitements endocriniens), pratiqués antérieurement et qui n'avaient donné aucun résultat, on fait une infiltration novocaïnique du ganglion stellaire. Cette injection déclenche rapidement l'état de mal pour lequel on nous demande d'intervenir.

La malade suit pendant plusieurs jours le traitement habituel par aérosols d'Aleudrine (1 p. 100). Sa dyspnée disparaît progressivement, et au bout de quatre à cinq jours on peut lui appliquer le traitement d'entretien avec la solution faible, sans obtenir toutefois la disparition complète des phénomènes.

Observation XIII.

Cazem... (Gabriel), 48 ans.
Entre salle 15, le 12 juillet 1944, à 17 heures.
Exitus le 14 juillet, à 3 heures du matin.

Antécédents. — Sujet robuste et sportif jusqu'en 1934, époque où apparaissent de petites crises d'essoufflement. En 1939, crises fortes survenant tous les deux mois; le malade à cette époque maigrit de 35 kilos; les crises augmentent de durée en 1940. Très dyspnéique d'octobre 1940 à mars 1941. Le 10 mai, jusqu'à son admission, s'installe un état de mal asthmatique. Le Docteur Broustet, consulté, le fait entrer à l'hôpital. Echec d'un abcès de fixation il y a huit jours.

Antécédents familiaux. — Mère asthmatique, morte à 61 ans. Fils de 20 ans, grand asthmatique, très amélioré par l'Aleudrine en pulvérisations.

Examen. — Malade très cyanosé, penché en avant dans son lit; il présente un très important tirage sus-sternal et sus-claviculaire avec une légère dépression intercostale. On n'entend pas le murmure vésiculaire, ni d'expiration prolongée, seulement quelques râles de bronchite en arrière. Mais le malade présente de gros œdèmes des membres inférieurs, et un foie cardiaque débordant d'une main le rebord costal. Les bruits du cœur sont simplement un peu sourds. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7. Io, 3.

Evolution. — En plus des toni-cardiaques, le malade a eu un traitement par les aérosols peu important : en tout 8 à 9 inhalations d'Aleudrine à 1 p. 100. L'inhalation le fatiguait et lui donnait des palpitations douloureuses. Le 13 au soir, il entre en agonie et meurt le 14 juillet, à 3 heures du matin.

Examen nécropsique. — Poumons emphysémateux, pas d'obstruction bronchique, aucune sérosité à la coupe, pas d'épanchement pleural. Cœur de volume normal. Gros foie.

Examen anatomo-pathologique (Docteur Léger) :
« *Foie* : Aspect de foie cardiaque. Distension des espaces inter-

trabéculaires par des capillaires gorgés. Clarification des cellules autour des espaces centro-lobulaires.

» *Poumons* : Etat d'emphysème. Nombreuses cavités assez vastes formées par la réunion de plusieurs alvéoles. Pas d'œdème; pas d'épaississement des parois alvéolaires; aucune production inter-alvéolaire. Plusieurs fortes bandes scléreuses avec anthracose, enserrant vaisseaux et petites bronches. Nombreux vaisseaux gorgés de sang au sein du parenchyme.

» *Trachée* : L'épithélium de la muqueuse est presque partout abrasé et remplacé par un tissu inflammatoire granulomateux. On note, dans le chorion, une hyperplasie des formations glandulaires et lymphoïdes. »

En résumé, le malade a présenté une aggravation progressive d'un syndrome intriqué.

Syndrome d'asthme grave, de sclérose pulmonaire et de décompensation cardiaque droite. Chez un tel malade, le traitement par aérosol a été insuffisant par suite de son état.

Observation XIV.

G... de M..., 2 ans et 8 mois.

Cette enfant, sans antécédents personnels, présente, à la fin de mai, un épisode infectieux d'une durée de trois jours étiqueté « bronchite ». Le 28 juillet, après quelques prodromes digestifs et une rhino-pharyngite, apparaît une dyspnée importante. A l'auscultation, on entend un petit souffle, sa température est de 39°; elle reste dans cet état pendant trois jours. Le 1er août, bien que la température ait baissé à 37°8, sa gêne respiratoire a augmenté. Le 2 août, elle entre en clinique, elle a une polypnée très marquée, du battement des ailes du nez, un tirage sus-sternal, sous-sternal, intercostal. Sur ce fond de dyspnée, elle présente des crises, et l'auscultation fait porter le diagnostic d'asthme. Elle a un foie très volumineux et douloureux atteignant l'ombilic. Malgré des injections de Pressyl, Adrénaline et toni-cardiaques, son état ne s'améliore qu'imparfaitement, et elle passe de très mauvaises

nuits. C'est à ce moment, *le 6 août*, qu'on nous demande de lui faire des aérosols.

Nous sommes en présence d'une fillette très fatiguée, présentant un tirage très marqué, et respirant au rythme de 52 à la minute. A l'auscultation, on entend des rhoncus et des sibilances et un petit souffle sous l'omoplate gauche. Faute de tente à oxygène, nous improvisons un petit heaume analogue à ceux de l'oxygénothérapie. L'enfant fait 16 séries, couplées par 2, de 12 inspirations *normales* d'Aleudrine à 1 p. 100.

Le 7 août, elle reçoit 22 séries d'inhalations, également couplées par 2. L'enfant est plus calme, peut dormir; on peut lui faire respirer l'aérosol sans la réveiller. Son appétit revient, son foie diminue de volume; à l'auscultation, le souffle a disparu. Dans la soirée, pendant une courte absence, elle se lève et va se promener sur le balcon.

Le 8 août, la nuit a été bonne, mais au réveil persiste une légère dypsnée; son rythme respiratoire est de 40 à la minute. A l'auscultation, les rhoncus et les sibilances persistent. Dans la matinée, elle reçoit 10 séries d'inhalations couplées par 2. Son père, inquiet des bombardements, insiste pour ramener son enfant à la campagne, et nous regrettons de n'avoir pu pratiquer ni radioscopie ni cuti-réaction.

Son médecin nous écrit le 20 octobre 1944 que, peu de temps après son retour, tous les phénomènes dyspnéiques ont cessé, et que, depuis, elle n'a plus eu aucune crise d'asthme.

Il s'agit donc ici d'une crise d'asthme très sévère chez une enfant bien portante auparavant. L'Aleudrine à 1 p. 100 a été très bien supportée et a enrayé la forte dyspnée.

II. — Traitements ambulatoires.

A. — *Asthme infantile.*

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des crises d'asthme chez le nourrisson, car les crises que nous avons observées à l'hôpital ont été de trop courte durée.

Mais nous avons pu cependant traiter deux enfants qui ont suivi un traitement ambulatoire.

Observation XV.

Auchi... (Hubert), 14 ans.

Est atteint d'une dyspnée permanente avec des paroxysmes; il a subi pendant six jours consécutifs 3 séries d'inhalations. Le résultat obtenu après ce traitement ne nous a pas paru très satisfaisant, et nous n'avons pas revu ce malade.

Observation XVI.

Lab... (André), 10 ans.

Est venu de façon très assidue pour suivre son traitement.

Antécédents. — A la naissance, il a présenté un *ictère* d'une longue durée, et depuis l'âge de 4 ans plusieurs poussées de vomissements acétonémiques. A 6 ans, en avril 1941, éclate une première crise d'asthme fébrile. En juin, à la suite d'une crise très forte s'accompagnant de vomissements, cet enfant présentera quotidiennement une crise d'asthme. Ces dernières, plus ou moins sévères, nécessitant de longs arrêts scolaires, alterneront avec des poussées d'entéro-colite et de vomissements acétoniques. Une cuti-réaction, pratiquée en 1944, a été négative.

Thérapeutiques antérieures. — Tous les traitements ont été essayés. Parmi eux, l'enfant tolère mal l'iodure d'arsenic; une fois, son père, asthmatique lui-même, a pu enrayer une crise en lui soufflant devant la bouche la fumée d'une cigarette de datura.

L'Aleudrine en pulvérisations n'agit pas; chaque nuit, il emploie du Dyspné-Inhal.

Nous l'avons traité par l'aérosol d'Aleudrine forte du 16 au 21 juin : 4 séries de 10 inhalations chaque fois. A cette époque, il présenta une légère amélioration. Le traitement a été poursuivi pendant le mois de juillet et une partie du mois d'août. Le

malade n'a pas eu de crises diurnes, mais les crises nocturnes, bien que moins fortes, ont persisté.

Au mois de septembre (le 23), à la suite d'une crise hépatique, l'asthme s'est exacerbé. Nous avons employé à cette époque des solutions faibles (1 p. 500), qui ont arrêté les crises et fait céder tous les signes d'auscultation, mais le résultat obtenu n'a pas été plus solide, et nous n'avons pas revu le malade depuis.

Chez cet enfant ayant un terrain hépatique incontestable, le traitement ambulatoire par les aérosols d'Aleudrine, soit forte, soit faible, n'a pas amené de résultat très apréciable.

B. — *Adultes.*

Parmi les malades adultes qui se sont soumis au traitement ambulatoire, nous ne retiendrons ici que les observations qui paraissent présenter quelque intérêt.

Observation XVII.

Fouc... (Gabriel), 60 ans, négociant.

Ce malade est un colonial, ayant longtemps séjourné en Afrique. Pendant la guerre 1914-1918, il se bat au Cameroun et y contracte la dysenterie (crises en 1935, et la dernière en 1936). A Paris, en 1921, il présente une bronchite le maintenant huit jours alité.

En A. O. F., tous les ans, à la fin novembre, la récolte des arachides, qui soulève beaucoup de sable et de poussière, lui occasionne des crises de *coryza spasmodique* durant une huitaine de jours et s'accompagnant de poussées de bronchite.

En avril 1940, à son habituelle cure de Vichy, il adjoint, pour lutter contre une légère dyspnée, celle du Mont-Dore, qui l'améliore considérablement.

Sur la côte d'Azur, le 18 novembre 1942, au cours d'une vive discussion avec le maître d'hôtel, il fait sa *première crise d'asthme*, d'une durée de vingt minutes, à la fin de laquelle il expectore de petits crachats épais. Jusqu'en mars 1943, il ne présente plus de

crises, mais, à l'occasion d'une « grippe », s'installe une dyspnée permanente avec quelques légers paroxysmes.

Les médicaments employés ont été innombrables, en y comprenant les plus récents : Antergan et novocaïne intraveineuse. Seule l'autohémothérapie lui a procuré une rémission passagère. Il n'utilise guère que le Dyspné-Inhal, qui l'aide à rejeter les crachats.

En juillet 1944, il commence un traitement ambulatoire, qu'il poursuivra méthodiquement. Nous avons eu l'occasion de voir ses *crachats*, qui ont l'*aspect de moules bronchiques très peu ramifiées;* leur diamètre maximum est de 4 millimètres environ, et leur longueur est de plusieurs centimètres. Pendant le mois de juillet, il a reçu 19 séances, comprenant chacune 4 séries de 5 inspirations d'Aleudrine forte (un plus grand nombre d'inspirations déclenche une tachycardie gênante). A la fin du mois, le résultat est bon. Le malade se sent beaucoup mieux. L'auscultation, l'examen radioscopique des mouvements du diaphragme, auparavant presque bloqué, montrent une amélioration. Le temps maximum d'apnée volontaire, qui, au début du traitement, n'était que de trente secondes, atteint actuellement une minute.

Au mois d'août, il subit 11 séances identiques. La dyspnée, bien que modérée, persiste à nouveau et le malade se plaint de cracher trop abondamment. On essaie à cette époque un traitement par l'aérosol d'atropine à 1 p. 100 pour diminuer cette hypersécrétion, mais sans résultat appréciable.

En septembre, il reçoit 11 séances analogues, et, depuis lors, continue régulièrement son traitement dans une clinique. Nous l'avons revu en juillet 1945 : il crache toujours, mais moins abondamment, gardant un léger fond de dyspnée, mais il constate que le traitement a bien amélioré son existence.

Il s'agit là d'un asthmatique dont la première crise typique a été tardive. De plus, il paraît atteint de bronchite pseudo-membraneuse. Les aérosols d'Aleudrine ont rendu sa dyspnée supportable, mais au prix d'un traitement ambulatoire, qui n'a jamais été longtemps interrompu.

Observation XVIII.

Poum..., 53 ans, comptable.

Son asthme a débuté à la suite d'une grippe en 1942. En 1943, en juin, il présente un *coryza spasmodique*, et en septembre apparaît, le soir, vers 17 heures, une toux violente, quinteuse, s'accompagnant de dyspnée. La toux cède, mais la dyspnée demeure.

En 1944, il vient se faire traiter, car tous les soirs, entre 17 et 19 heures, s'installe une dyspnée croissante, avec respiration sifflante; il lui est très pénible de rentrer chez lui. Le malade nous apprend qu'une faible dose d'aspirine prévient sa dyspnée et peut même la faire céder.

Pendant le mois d'août et jusqu'au mois de septembre, il a suivi un traitement très régulier par les aérosols d'Aleudrine. La crise vespérale était seulement retardée de cinq à six heures. Si le traitement avait lieu tard dans la soirée, il présentait une légère dyspnée au réveil, mais n'avait pas de crise proprement dite et passait une bonne journée. Nous n'avons pu, n'ayant pas d'appareil portatif à cette époque, le traiter à domicile, et le 11 septembre, il part en vacances. A son retour, il est revenu à son état antérieur.

Une nouvelle série de traitement ne peut que transformer la crise vespérale en une crise nocturne.

Chez ce malade, le résultat thérapeutique par les aérosols a été inférieur à celui vraiment « héroïque » obtenu avec l'aspirine.

Savy [113] utilise couramment l'aspirine, qu'il préfère au gardénal chez les asthmatiques.

Storm van Leuwen (Pagniez [96]) a signalé que, parmi les asthmatiques, une faible proportion (4 p. 100) chez qui on n'obtient pas de résultats favorables, ni avec le régime, ni avec les chambres spéciales sans allergènes, présente la particularité curieuse, et pour lui caractéristique, de susciter à tout coup une crise par l'ingestion d'aspirine.

Nous rappellerons ici brièvement quelques observations ayant trait à certains cas particuliers.

Observation XIX.

Asthme déclenché par la grossesse.

Mme Cast... a vu s'installer, au cours des premiers mois de sa grossesse, des crises d'asthme sévères. Nous avons confié à son mari, qui est médecin, l'appareil portatif réalisé par le Docteur Duhart. L'amélioration a été rapide, mais la malade est encore en traitement.

C. — *Equivalents de l'asthme.*

Observation XX.

Trachéite spasmodique.

Mart... (Henriette), 39 ans. Dans sa famille, une grand-mère et une sœur sont asthmatiques. En novembre 1944, elle présente une toux quinteuse, spasmodique, l'empêchant de dormir, et le plus souvent émétisante. En peu de temps, elle maigrit considérablement. Nous avons tout d'abord employé chez elle l'aérosol d'Aleudrine faible, et noté une amélioration au bout de quelques jours. Un essai temporaire avec la solution de novocaïne à 1 p. 100 pendant quelques jours ne nous a pas paru très favorable. Mais avec la reprise de l'Aleudrine, la malade a été très améliorée et a pu convenablement s'alimenter.

Observation XXI.

Coryza spasmodique.

Rum..., interne, a utilisé, dans un cas de coryza spasmodique, l'aérosol d'Aleudrine, et quelque temps après celui d'Antergan. et a eu rapidement une grosse amélioration.

Cet essai isolé mériterait, croyons-nous, d'être repris.

Observation XXII.

Fauv... (Pierre), 63 ans, manutentionnaire, est atteint « de sclérose pulmonaire avec emphysème datant de la guerre 1914-1918 »; il est pensionné à 100 p. 100. Il entre le 13 mai 1945, pour des crises de *dyspnée asthmatiforme*.

A l'auscultation, l'expiration est lente et prolongée et donne une impression de rudesse. On entend des rhoncus et des sibilances dans les deux champs. Une radiographie montre une sclérose pulmonaire indiscutable; les hiles sont très chargés.

Ce malade sort à la fin du mois, après avoir reçu le traitement par aérosol, mais n'a pas été soulagé de sa dyspnée de façon très marquée.

Observation XXIII.

Grond... (André), 47 ans, fabricant de moulures.

Ce malade présente d'importantes lésions *bacillaires ulcéro-fibreuses bilatérales*, avec expectoration bacillifère. Depuis le 16 décembre 1944, sur un fond de dyspnée, s'installent des crises plus marquées, d'allure asthmatiforme. Il entre dans le service le 4 juillet 1945, et en sort le 6. Pendant ce court séjour, il a ressenti une amélioration très sensible et s'est astreint, pendant une quinzaine de jours, à venir régulièrement pour faire des inhalations.

Ce cas, malheureusement isolé, montre l'intérêt qu'il y aurait à traiter ainsi la dyspnée de certains bacillaires.

Troisième partie.

Remarques générales sur la technique d'application et sur les résultats.

Il peut paraître difficile de dégager la marche à suivre de la lecture des observations précédentes; c'est ce que nous allons tâcher de systématiser, bien que chaque malade représente un cas d'espèce.

Mais, faut-il savoir tout d'abord que :

1° *La durée d'action de l'aérosol d'Aleudrine est relativement courte :* si chez le sujet normal elle est supérieure à vingt-quatre heures, pour un asthmatique léger elle n'excède pas six à huit heures, et dans l'état de mal asthmatique trente minutes à une heure, ainsi que nous l'avons souvent constaté. Donc, l'inhalation devra se faire *à la demande*, en évitant que la dyspnée ne s'installe à nouveau.

2° *La méthode n'est pas dangereuse* par suite de la faible pénétration dans la circulation générale du médicament employé.

Un calcul *très approché* permet de se faire une idée de cet ordre de grandeur. Au cours d'une forte inhalation, un sujet inhale 2 litres d'aérosol d'Aleudrine contenant au maximum, d'après Jost, 0 mg. 150 par litre. S'il fait une série de 10 inspirations fortes, il parviendra dans son arbre aérien :

$$10 \times 2 \times 0{,}150 = 3 \text{ milligrammes d'Aleudrine.}$$

Ces 3 milligrammes agissent peut-être au niveau de l'alvéole, mais ne sont pas intégralement résorbés, *il n'en pénètre que* 20 *p.* 100. Ce ne seront que six dixièmes de milligrammes qui pénétreront dans la circulation générale. Remarquons en passant que, par la voie *per linguale*, les malades utilisent en moyenne 60 milligrammes par jour.

Nous avons employé à maintes reprises la solution d'Aleudrine à 1 p. 100 sans aucun incident, bien que cette concentration paraisse trop forte à certains auteurs sous la forme d'aérosol.

Dans le traitement de l'asthme, 2 cas sont à envisager :

I. *L'état de mal asthmatique* chez un malade le plus souvent hospitalisé;

II. *Le traitement ambulatoire* de la dyspnée et de la cure asthmatique.

I. — Etat de mal asthmatique.

Dans le premier cas, nous employons la solution telle qu'elle est livrée dans le commerce, car nombre d'observations (obs. VII, IX, X, etc.) nous ont montré que ce taux était indispensable, surtout dans le cas d'hypersécrétion bronchique, qui gêne la pénétration et dilue l'aérosol.

D'ailleurs, il est préférable de tâter au préalable la susceptibilité du malade; ainsi, nous avons pu nous rendre compte que M. Dus... (obs. III) ne pouvait supporter la concentration de 1 p. 100 (il fut d'ailleurs le seul), l'inhalation déclenchant chez lui une toux quinteuse.

Dans la pratique, pour commencer, on se contente de mettre en place l'embout buccal, et on laisse le malade respirer à sa guise une quinzaine de fois. Dix minutes après, on lui *fait boucher le nez à chaque inspiration*, pour qu'il inhale la quantité maxima d'aérosol pur. On le fait respirer 5 à 10 fois : le nombre d'inspirations varie un peu selon chaque malade; on se base sur la profondeur de l'inspiration : la meilleure est celle qui marque un temps d'arrêt avant de commencer l'expiration.

On se base également sur la *tachycardie* en veillant à ce qu'elle reste modérée; dans le cas inverse, la résorption pulmonaire serait trop importante.

Si cette première série n'agit pas, on pourra en faire une seconde au bout de dix minutes.

On ne refera la suivante que si la dyspnée commence à s'installer à nouveau.

On ne craindra pas, dans certains cas particulièrement sévères, de faire une série toutes les heures pendant deux ou trois jours (obs. I, II, etc.), et sauf dans un cas s'accompagnant d'insuffisance ventriculaire droite, nous n'avons pas eu d'échec.

Le traitement par l'Aleudrine, nous l'avons vu, suffit quand il est utilisé seul, à dose convenable.

Si dans certaines observations on a relevé des injections de

produits antihistaminiques, elles ont été pratiquées dans un but d'étude.

Les résultats fragmentaires que nous avons observés avec cette méthode et son échec fréquent avant l'admission du malade ne nous incitent pas à l'associer à l'Aleudrine.

Mais nous employons l'*ipéca*, jadis préconisé dans l'asthme par Trousseau et Pidoux [135]. Récemment, Harvier et Perrault [69] ont insisté sur la valeur de l'ipéca pour favoriser l'action de la novocaïne intraveineuse. Dans le cas des aérosols, son rôle est très utile pour faire pénétrer le médicament quand les bronches sont très encombrées par des sécrétions adhérentes. Nous donnons de 5 à 6 centigrammes d'extrait par jour, ce qui est une dose non vauseuse. Enfin, dans le cas d'infection pulmonaire, nous administrons des sulfamides *per os* ou par injection (obs. II).

Des toni-cardiaques sont également prescrits : le solucamphre de préférence.

En résumé :

— *Aérosol d'Aleudrine, toni-cardiaques;*
— Eventuellement, ipéca, sulfamides,

telle est la thérapeutique préconisée.

Sa mise en œuvre est aisée; très vite, le malade peut tourner le robinet du manodétendeur et faire ses inhalations lui-même. Il suffit de le suivre et de vérifier l'intégrité du gicleur et le niveau de la solution.

Les résultats obtenus chez les malades hospitalisés nous ont paru inférieurs à ceux fournis par le traitement ambulatoire.

II. — Traitement ambulatoire.

D'après la lecture des travaux antérieurs, il semble qu'après 2 à 5 séances d'inhalation, les malades soient presque guéris de leur asthme. Nos résultats ne viennent pas confirmer cette assertion. La crise est calmée, et dans les cas les plus favorables et rares (obs. VI), cette amélioration se maintient quelques jours.

Dans la presque totalité des cas, le malade présente sur le moment une amélioration manifeste, mais qui n'est pas durable.

Dans le traitement ambulatoire, les inhalations ont lieu dans la journée, alors que chez la plupart des asthmatiques la crise se situe en général entre minuit et 2 heures.

La multiplication des séances, dans nombre de cas, n'a pu augmenter, en la prolongeant, la durée d'action du traitement.

Richard [107] préconisait l'emploi d'un pulvérisateur à main entre les trois inhalations du matin, de midi et du soir.

Nous croyons préférable d'utiliser un appareil peu encombrant, que le malade aura à sa portée nuit et jour.

La surveillance suivie du malade par son médecin ne doit cependant pas se relâcher afin d'éviter des abus.

Cette méthode, tout en n'apportant pas la guérison complète de l'asthme, représente déjà un soulagement appréciable de la dyspnée et de ses paroxysmes.

CONCLUSIONS

I. — Action hypoglycémiante de l'insuline administrée en aérosol.

Les rares travaux jusqu'ici publiés sur l'activité de l'insuline introduite par voie pulmonaire concordaient pour attribuer une efficacité certaine à la drogue quand elle était injectée par la voie glottique ou transtrachéale, mais se montraient contradictoires quand l'hormone était administrée en aérosol.

Nous n'avons pu qu'aborder cette étude, car l'insuline était rare; des quelques essais effectués, il nous est néanmoins apparu que le rendement de cette thérapeutique était très faible, et que l'on ne pouvait, de ce fait, en espérer une application médicale.

II. — Pénétration transpulmonaire et traversée organique de la phénol-sulfone-phtaléine administrée en aérosol.

Comme première phase d'une éventuelle reprise des recherches précédentes, nous avons cherché à mesurer le passage transpulmonaire des produits aérolisés, et, dans ce but, à chiffrer le taux de pénétration transpulmonaire, c'est-à-dire le rapport existant entre la quantité de substance inhalée et la quantité de substance passant dans le courant circulatoire. Pour des raisons de commodité, nous nous sommes adressé à la phénol-sulfone-phtaléine comme substance d'étude.

La solution utilisée contenait 6 milligrammes de produit par centimètre cube; l'aérosol était produit sous une pression de 2 kg. 750 d'air comprimé; le sujet l'inhalait pendant

trente minutes à l'aide d'un masque A. R. S.; les urines étaient recueillies jusqu'à disparition de la coloration rose en milieu alcalin. Sous ces conditions, les deux valeurs nécessaires au calcul du taux de pénétration transpulmonaire étaient établies comme suit :

a) La quantité inhalée était considérée comme égale à la quantité aérolisée, c'est-à-dire à la quantité de P. S. P. consommée par le générateur pendant la durée de l'expérience, réduite de la quantité de P. S. P. récupérée par lavage des appareils;

b) La quantité de substance passant dans le courant circulatoire était déduite de la quantité de P. S. P. dosée dans l'urine, en utilisant le rapport de 66 p. 100, adopté pour l'épreuve d'exploration fonctionnelle rénale et contrôlé par nous comme exact, dans les conditions de nos expériences.

Sur ces bases, nous avons trouvé que :

— L'élimination urinaire débutait trente minutes après le début de l'expérience, passait par un maximum aux environs de la deuxième heure, puis diminuait rapidement pour être totale au bout de cinq à sept heures;

— Le taux de pénétration transpulmonaire se situait, dans les cas les plus favorables, aux alentours de 20 p. 100.

Nous avons cherché à serrer le problème de plus près, en calculant le rapport de pénétration, non plus sur les bases précédentes, mais à partir de dosages d'aérosols inspiratoire et expiratoire. Ce procédé aurait, au surplus, permis de connaître la quantité de substance réellement déposée à l'intérieur de l'appareil respiratoire; ainsi aurait pu être également appréciée, par différence, la quantité de substance arrêtée dans les parois des voies aériennes.

Toutes ces phases de l'intimité du phénomène nous échappent dans la façon de faire que nous avons été obligé d'adopter, mais cette obligation nous a paru inéluctable, surtout à cause des multiples difficultés auxquelles nous nous sommes heurté, dans les dosages des aérosols.

III. — Efficacité antiasthmatique des aérosols d'aleudrine.

Cette étude clinique a porté sur 35 malades et a utilisé des solutions : soit à 1 p. 100, soit à 1 p. 500; la solution à 1 p. 100 a paru indispensable dans les cas graves. Les inhalations faites par la bouche comprenaient chacune de 5 à 10 inspirations consécutives; elles étaient faites à la demande, du moins dans les cas graves, mais on les doublait parfois dix minutes plus tard.

Les résultats ont été très intéressants, les plus démonstratifs étant ceux obtenus dans les états très graves de mal asthmatique. Mais si cette méthode s'affirme généralement très efficace *sur la crise elle-même*, elle reste d'un effet beaucoup plus douteux sur le fond de la maladie.

Cette thérapeutique ne paraît pas comporter de contre-indication, et n'a pratiquement donné lieu à aucun incident.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*
DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 juillet 1945.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Ameuille (M.-P.), Lemoine (J.-M.), Dos Ghali (J.). — Recherche clinique du spasme bronchique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1944 (59), p. 370.
2. Andrews (Ch.). — *Lancet*, 1940 (2), p. 770.
3. Baudouin (A.) — Injection intraveineuse continue d'insuline chez l'homme, recherche de la dose limite. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936 (121), p. 1594.
4. Baudouin (A.), Lewin (J.), Azérad (E.). — Injections lentes et continues d'insuline chez les diabétiques. *Presse médicale*, 1938 (46), p. 729.
5. Bécart. — Nouvel appareillage pour la dispersion des liquides antiseptiques sous forme d'aérosols. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. de Paris*, 1940 (144), p. 159.
6. Belt (T.), King (E.-J.). — Failure of Aluminium to prevent experimental silicosis. *Journ. of Path. and Bact.*, 1943 (55), p. 69. Analysé dans *B. M. B.*, 1944 (2), article 254.
7. Bénard (H.), Sallet (J.). — Les injections intraveineuses lentes et continues en thérapeutique. *Paris médical*, 1940 (117), p. 521.
8. Bernard (Claude). — Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. *Cours de médecine du Collège de France*, Paris, J.-B. Baillière, 1857, 17e leçon, p. 286.
9. — Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, J.-B. Baillière, 1875, p. 72-81.
10. Besredka (A.). — Les immunités locales. Un vol. de 224 p., Paris, Masson, 1937.

11. Bezançon (F.). — Pathologie médicale. T. III : Maladies de l'appareil respiratoire, 3e éd., Paris, Masson, 1942, p. 44.

12. Bezançon (F.), de Jongh (S.-I.). — La trachéobronchite spasmodique équivalent de l'asthme. *Paris médical*, 1922 (43), p. 56.

13. Biancani (E. et H.), Delaville (M.-G.). — Les microbrouillards artificiels et la thérapeutique transpulmonaire. *Presse médicale*, 1941 (49), p. 6-9.

14. — avec Roussel. — *Paris médical*, 1941 (119), p. 325.

15. — Présentation d'un appareil générateur de microbrouillards. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1941 (57), p. 203.

16. Brée (Ed.). — Etude critique et expérimentale sur les injections intratrachéales et leur valeur thérapeutique. Thèse Lyon, 67 p., Rey., 1919-1920.

17. Bryson (V.), Lansome (E.), Laskin (L.). — Aerosolization of Penicillin solution. *Science*, 1944 (100), p. 33.

18. Cambar (R.) et Haget (A.). — Méthode de préparation de la Daphnie permettant son utilisation comme réactif biologique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1944 (138), p. 582.

19. Campbell (J.-A.). — Lung tumourd in mice and man. *Brit. Med. Journ.*, 1943 (1), p. 179. Analysé in *B. M. B.*, 1944 (2), article 253.

20. Castex (Mariano) et Mazzei Eg.). — Pneumothorax spontané dans l'asthme. *Presse médicale*, 1938 (46), p. 529.

21. Cawood (W.), Whytlaw-Gray (R.). — The influence of pressure on the coagulation of ferric oxide smokes. *Transact. of Faraday Soc.*, 1936 (39), p. 1059.

22. Claude (F.). — A propos des cas d'asthme mortels. *Presse médicale*, 1943 (51), p. 468.

23. Congrès international de l'asthme. Rapports présentés. Un vol. de 558 p., Paris, Masson, 1932.

24. D'Arcy Hart (P. M.). — Medical and social aspects of pulmonary disease. *B. M. B.*, 1944 (2), article 243.

25. Dautrebande (L.), Philippot (E.), Nogarède (F.), Charlier (R.) (Classement chronologique). — Qualités à exiger des masques « antigaz » destinés à la population civile passive. *Biol. méd.*, Paris, 1935 (25), p. 629.

26. — I. Production d'aérosols médicamenteux. Possibilités d'applications thérapeutiques. — II. Nouvelle démonstration de la pénétration rapide dans l'économie générale d'agents pharmacodynamiques par voie transpulmonaire. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Paris, 1940 (123), p. 379 et 475.

27. *Aérosols médicamenteux.* — I. Pénétration dans l'organisme et action à distance de substances médicamenteuses introduites par voie transpulmonaire. *Arch. internat. de pharmacodyn.*, 1941 (66), p. 138-167.

28. — Etude expérimentale chez l'homme et chez le chien... *Presse médicale*, 1941 (49), p. 49.

29. — II. Espace nuisible et espace utile de la respiration... *Arch. internat. de phamacodyn.*, 1941 (66), p. 337-377.

30. — III. Possibilités de traitement des états asthmatiformes par aérosols de substances dites broncho-dialatrices. *Arch. internat. de pharmacodyn.*, 1941 (66), p. 379-396.

31. — Crise d'asthme expérimental par aérosols de carbaminocholine... *Presse médicale*, 1941 (49), p. 942.

32. — Etude des aérosols médicamenteux chez l'homme. *Presse médicale*, 1941 (49), p. 1081.

33. — Travaux pratiques et démonstrations de pharmacodynamie. 2e éd., 1 vol., 194 p., Paris, Masson, 1942.

34. — IV. Espace nuisible et espace utile de la respiration. Influence sur le degré d'efficacité de la respiration chez l'homme des médicaments pneumo-dilatateurs... *Arch. internat. de pharmacodyn.*, 1942 (68), p. 117 à 210.

35. — V. Inhalation, en chambre de brouillards, d'aérosols de

phénylaminopropane. *Arch. internat. de pharmacodyn.*, 1942 (68), p. 247 à 262.

36. — VI. Etude de l'action respiratoire, après ingestion de médicaments utilisés en aérosols comme pneumo-dilatateurs. *Arch. internat. de pharmacodyn.*, 1942 (68), p. 451-469.

37. — Aérosols médicamenteux : nouvelle démonstration de leur action générale... *Presse médicale*, 1943 (50), p. 398.

38. — Action sur le système cardio-vasculaire des aérosols de substances dites sympathicomimétiques. *Presse-médicale*, 1942 (50), p. 446.

39. — Action cardiovasculaire des aérosols de F. 933, d'ouabaïne, de caféine et de nitrite sodique. *Presse médicale*, 1942 (50), p. 463.

40. — Essais de traitement des états asthmatiformes par aérosols de substances pneumo-dilatatrices et d'autovaccins. *Presse médicale*, 1942 (50), p. 566.

41. — Analeptiques cardio-vasculaires. *Presse médicale*, 1942 (50), p. 567.

42. — avec Stalport. — Etude par pneumographie volumétrique de diverses substances pharmacodynamiques et toxiques. *Presse médicale*, 1942 (50), p. 769.

43. — avec Stalport. — Essai de dosage biologique du pouvoir pneumo-dilatateur des substances ortho-sympathicomimétiques chez l'homme. *Presse médicale*, 1943 (51), p. 322.

44. — Les aérosols. Etat actuel de la question. *Presse médicale*, 1944 (52), p. 178.

45. — Dautrebande, Philippot, Humblet et Fanard. — Cité par (43), à paraître.

46. Debucquet (L.). — Solutions d'adrénaline pour injections. *J. P. C.*, 1922 (25), p. 136.

47. Dechaume-Moncharmont J. . — Etude radiologique de l'asthme. Un vol. de 119 p. Thèse médecine, Paris, Arnette, 1939.

48. Demarquay. — Mémoire sur la pénétration des liquides pulvérisés dans les voies respiratoires et de leur application, 18 p., Paris, Asselin, 1862.

49. Denigès (G.), Chelle (L.), Labat (A.). — Précis de chimie analytique, 6e éd., Maloine, Paris, 1931, t. II, p. 574.

50. Denny (J. J.), Robson (W. D.), Irwin (D. A.). — Prevention of silicosis by metallic aluminium. *Canad. M. A. J.*, 1939 (40), p. 213.

51. Derot (M.), de Traverse (P.-M.). — L'absorption digestive de l'insuline. *Paris médical*, 1945 (35), p. 104.

52. Duffour (J.). — Equipement pour l'oxygénothérapie et la carbothérapie des formations sanitaires. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1940 (117), p. 371.

53. Dumon (G.). — La cure de légumes verts dans la diététique diabétique. Thèse méd. Bordeaux, 129 p., Delmas, 1938.

54. Edward (D. G.), Lidwell (O.). — Studies on air borne virus infections. III the killing of Aerial suspension of influenza virus by Hypochlorous acid. *J. Hyg.*, 1943 (43), p. 196. Analysé dans *B. M. B.*, 1944 (2), article 557.

55. Ephraïm (A.). — Ueber die Wirkung des Adrenalin beim Asthma und bei der chronischen bronchitis. *Deut med. Wchnschr.*, 1912 (38), p. 1453.

56. Fabre (R.). — L'air des locaux de travail. Actualités scientif. et industr., n° 968, Paris, Hermann, 1943.

56 *bis*. Fabre et Rougier (Mlle). — Soc. de biol. de Bordeaux : à paraître.

57. Faltus (B.). — The therapy of the Cook County Hospital Cough. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1936 (106), p. 375.

58. Fredet (P.). — Opérations (blocs opératoires et aménagements modernes des salles d'opérations). *Pratique médico-chirurgicale*, t. X, IIe suppl., Paris, Masson, 1939, p. 395-402.

59. Gansslen. — Ueber inhalation von Insuline. *Klin. Wchnschr.*, 1925 (4), p. 71.

60. Gellhorn (E.) et Régnier (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale, 928 p., Paris, Masson, 1936.

61. Geraghty (J. T.) et Rowntree (L. G.). — The phenolsulfonephtalein test for estimating rénal function. *Journ. Amer. Med. Assoc.* (57), p. 811.

62. Giroud (A.), Desclaux (P.-L.) et Martinet (Magd.). — Rôle de la cortico-surrénale dans l'hypertension essentielle et l'hypotension. *Bull. de l'Acad. de méd.*, Paris, 1941 (125), p. 72.

62. Giroud (A.), Desclaux (P.-L.) et Martinet (Magd.). — Rôle J.-B. Baillière, 1928.

64. Goldman (J.), Patterson (W. H.). — Insuflation nasale de sulfathiazol chez les porteurs de germes de la diphtérie. *Brit. Med. Journ.*, 1942 (1), p. 641.

65. Graeser (J. B.). — Inhalation therapy of Bronchial Asthma. *Journal Amer. Med. Assoc.*, 1939 (112), p. 1223.

66. Guyenot (M.). — Sur un nouveau thermo-pulvérisateur à air comprimé. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1908 (146), p. 1172.

67. Halpern (B. N.). — Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1942 (58), p. 339-408.

68. Halpern (B. N.) et Alphonse (P.). — L'aérosolothérapie sulfamidée des affections broncho-pulmonaires. *Rev. méd. de la Suisse rom.*, 25 nov. 1944, n° 11. Analysé dans *Fiches Namain*, 1945, n° 82, IV.

69. Harvier (P.) et Perrault (M.). — Les abus des médicaments broncho-dilatateurs dans la thérapeutique de l'asthme. *Paris méd.*, 1943 (33), p. 310.

70. Hédon. — Précis de physiologie, 12e éd., Paris, O. Doin, p. 375.

71. Heubner (W.). — Ueber Inhalations apparate. *Klin. Wchnschr.*, 1925 (4), p. 2099.

72. Heubner (W.), de Jongh (S. E.), Laqueur (E.). — Ueber inhalation von insulin. *Klin. Wchnschr.*, 1924 (3), p. 2342.

73. Hippocrate. — Œuvres complètes, traduction Littré. Paris,

J.-B. Baillière, 1851. T. VII : Des maladies, liv. II, § 26.

74. Jacquelin (A.) et Turiaf (J.). — Première apparition de l'asthme à la suite d'injections de tuberculine. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1944 (3e série, 40), p. 274.

75. Joltrain (Ed.). — Traitement de la crise d'asthme. Congrès du Mont-Dore, Paris, Masson, 1932, p. 263-285.

76. Jost (Marc). — Principe de dosage électrostatique des aérosols. Applications à la thérapeutique transpulmonaire. Thèse méd. Paris, 116 p., Foulon, 1944.

77. Jousset (G.-L.) (de Bellesme). — De la méthode hypodermique. Thèse méd. Paris, 1868.

78. Kliewe (H.). — Ueber die Anwendung der Desinfektionsmittel in Tröpfchen und Nebelform. *Zentrabl. f. Bakt.*, 1942 (148), p. 388. Analysé dans *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1944 (42), 380.

79. Konzett (H.). — Neues zur Asthmatherapie. *Klin. Wchnschr.*, 1940 (51), 1303.

80. Kourilsky (R.), Biancani (E. et H.), Delaville (G.-M.). — L'action thérapeutique des microbrouillards. Effets de l'insuline introduite par cette voie chez les diabétiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1941 (57), p. 200.

81. Lagneau (Corbel). — Nouveau traitement respiratoire des maladies chroniques de la poitrine, 44 p. Paris, Asselin, 1861.

82. Laqueur (E.), Grevenstuk (A.). — Ueber die wirkung intratrachealer Zufürhung von Insulin. *Klin. Wochnschr.*, 1924 (3), p. 1273.

83. Larget (M.), Lamare (J.-P.). — La maladie des opérés, 119 p. Paris, Masson, 1943, p. 23.

84. Larsen (K. H.) et Nielsen (N. A.). — The absorption of an inhalated, nebulized solution of adrenaline. *Acta Med. Scandinav.*, 1937 (91), p. 197.

85. Lefèvre. — Manuel critique de biologie. Paris, Masson, 1938.

86. Legros. — Essai de traitement des porteurs de germes diphtériques par aérosols de sulfapyridine. *Presse médicale*, 1943 (51), p. 322.

87. Lemaire (A.), Nitti et Cottet (J.). — Le traitement de la pneumonie expérimentale de la souris par les aérosols sulfamidés. *C. R. de la Soc. biol.*, 1941 (135), p. 778.

88. Lesage (J.-H.-M.). — Exploration fonctionnelle des poumons par les épreuves pharmacodynamiques de broncho-constriction et de broncho-dilatation par aérosols. Thèse méd. Paris, 1945.

89. Libermann. — Article « *Inhalation* », Dictionnaire de Jaccoud (19), p. 68.

90. Martin-Solon. — Considération sur l'atmiatrie pulmonaire... *Gaz. méd. de Paris*, 1834 (2e série, t. II), p. 177.

91. Maschas (H.-B.) et Lavollay (J.). — Les modifications de la perméabilité capillaire et leurs conséquences. Rôle des vitamines P. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1944 (60), p. 188.

92. Mauriac (P.) et Gandy (A.). — De l'administration de l'insuline par voie intratrachéale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925 (93), p. 1524.

93. Merget (A.). — Mercure, action physiologique toxique et thérapeutique. Bordeaux, Féret, 1894.

94. Nelson (Ch.-M.). — The cause of chills following intravenous therapy. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1939 (112), p. 1303.

95. Nielsen (N. A.). — Treatment of asthmatic attack by inhalation of Adrenaline. *Lancet*, 1936 (231), p. 848.

96. Pagniez (P.). — A propos de l'asthme, l'évolution des idées. *Presse médicale*, 1931 (39), p. 319.

97. Parrot. — Article « Asthme », dans *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales de Dechambre*, t. VI (1867).

98. Plichet (A.). — Les nouveaux insecticides : le D. D. T. Le léthane (384). *Presse médicale*, 1945 (53), p. 238.

99. Policard (A.). — *Encyclopédie médico-chir. : Intoxications*, 1938, 16.001 D., p. 3.

100. — L'aluminium métallique comme antidote de la silice dans les cellules et les tissus. *Presse médicale*, 1941 (49), p. 1033.

101. — Effets de l'inhalation de particules d'aluminium métallique sur le tissu pulmonaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1941 (135), p. 961.

102. Policard (A.) et Rollet (J.). — Etude par biomicroscopie cornéenne de l'action des poussières de minerai de cobalt sur le tissu conjonctif. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1939 (132), p. 192).

103. — Arrêt par l'aluminium métal de l'action nocive des poussières de silice sur le tissu conjonctif. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1939 (132), p. 190.

104. Pouteau (Serge). — Les aérosols médicamenteux. Thèse méd. Paris, 100 p., Le François, 1942.

105. Pulvertaft (R. J.), Semon (G. C.), Walker (Y. W.). — Atmosphere and surface sterilisation by aérosols. *Lancet*, 1939 (1), p. 443.

106. Pulvertaft (R. J.). — The use of antiseptic sprays for air sterilisation. *J. Hyg.*, 1944 (43), 352. Analysé dans *B. M. B.*, 1944 (2), art. 12.

106 *bis*. Quitschal (W.). — La thérapeutique par inhalations dans l'asthme et les états asthmatiformes. *Deuts. Med. Wchnschr.*, 1942 (68), p. 492.

107. Richards (D. W.), Barach (A. L.), Cromwell (H.). — Use of vaporized bronchodilator solutions in asthma and emphysema. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1940 (199), p. 225.

108. Robatschek. — Cité par Mauriac. *Med. Klin.*, 1925, n° 1.

109. Rowntree (L. G.) et Geraghty (J. T.). — The phtalein test an experimental and clinical study of P. S. P. in relation to renal function in heart and disease. *Arch. internat. med.*, 1912 (9), p. 284-338.

110. Sales-Girons. — Instruction sur l'instrument pulvérisateur des liquides médicamenteux, 32 p., 1 fig., sans date.

111. Saric (René). — L'exploration fonctionnelle du pancréas interne. Etude expérimentale et clinique. Thèse méd. Bordeaux, 238 p., Delmas, 1936.

112. Saric (R.), Dumon (G.). — Comportement de la glycémie de 7 heures à midi chez des sujets normaux ou diabétiques, à jeun et au repos. Application aux épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1938 (129), p. 580.

113. Savy (P.). — Traité de thérapeutique clinique, 4e éd. Paris, Masson, 1942, t. III.

114. Sicard (J. A.) et Forestier (J.). — Diagnostic et thérapeutique par le lipiodol. Paris, Masson, 1928, p. 6.

115. Spoto (P.). — Penetrazione dei liquidi nebulizzati nelli vie respiratorie profonde. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1930 (39), p. 263.

116. Tchijevsky (A. L.). — On the production of highly active medicinal electrical substances for purposes of inhalation. *Acta. med. Scandinav.*, 1937 (91), p. 357.

117 Tiffeneau (R.). — Action des aérosols d'Adrénaline sur la pression artérielle du chien. Evaluation du taux de pénétration transpulmonaire de l'Adrénaline. *Bull. de l'Acad. de méd.*, Paris, 1941 (125), p. 398.

118. — L'administration des médicaments par voie pulmonaire. *Paris médical*, 1941 (119), p. 367.

119. — Le traitement de l'asthme par les aérosols bronchodilatateurs. *Paris médical*, 1943 (33), p. 46.

120. — L'emploi des aérosols en pratique thermale. *Paris médical*, 1943 (33), p. 137.

121. Tiffeneau (R.) et Beauvallet (M.). — Méthode expérimentale pour l'exploration directe de la motricité bronchique sur un poumon ne participant pas à la respiration. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1944 (138), p. 151.

122. — Rôle de la destruction intrapulmonaire de l'acétylcholine. Effets locaux et généraux des aérosols acétylcholiniques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1944 (138), p. 747.

123. — Influence des actions vaso-motrices de l'acétylcholine sur

les effets broncho-pulmonaires de cette substance. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1944 (138), p. 361.

124. — Rôle respectif des processus broncho-moteurs et vaso-moteurs dans la production de la crise d'asthme. *Paris médicll*, 1945 (35), p. 59.

125. — Broncho-dilatation par aérosols adrénaliniques. Mise en évidence du caractère réversible ou irréversible de l'insuffisance respiratoire. Soc. méd. hôp. de Paris, 1945, séance du 9 mars; à paraître dans *Bull. et Mém.*

126. — Broncho-constriction par les aérosols acétylcholiniques. Test pour la mesure de l'insuffisance respiratoire. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1945, séance du 9 mars; à paraître dans *Bull. et Mém.*

127. — Epreuves de broncho-contraction et de broncho-dilatation par aérosols : emploi dans le dépistage, la mesure et le contrôle des insuffisances respiratoires chroniques. Acad. de méd., 1945, séance 20 mars. Analysé dans *Presse médicale*, 1945 (53), p. 165.

128. — Caractère réversible des insuffisances respiratoires permanentes, apparemment subordonnées à un substratum organique indélébile. *Presse médicale*, 1945 (53), p 219.

129. Transactions. — Disperse systems in gases; dust, smoke and fog. a general discussion held by the Faraday Society, april 1936. *Transact. of the Faraday Society*, 1936 (32), p. 1041 à 1300.

130. Trillat (A.). — Sur le mécanisme de transmission des maladies transmissibles par l'air et sur les aérosols microbiens. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1940 (29) p. 294.

131. Trinquier (E.). — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline. Thèse méd. Bordeaux, 1933.

132. Troisier (J.), Le Melletier (J.), Sifferlen (J.). — La vaccination antituberculeuse par les voies respiratoires. Aérosols et brouillards de B. C. G. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1944 (70), p. 33.

133. Troisier (J.), Bretey (J.), Sifferlen (J.). — Vaccination antituberculeuse par voie aérogène. Durée respective de l'allergie et de l'immunité. *Presse médicale*, 1945 (53), p. 349.

134. Trousseau (A.). — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 4e éd., Paris, J.-B. Baillière, 1873, t. II, p. 491.

135. Trousseau (A.), Pidoux (H.). — Traité de thérapeutique et de matière médicale, 6e éd., Paris, Béchet, 1858, t. I, p. 670.

136. Trowbridge (M.). — Cité dans *Presse médicale*, 1945 : Pneumothorax spontané, complication de l'asthme bronchique : 2 cas; le mécanisme possible de sa production. *Arch. internat. méd.*, 1944 (73), p. 460.

137. Vernon. — Pulvérisations d'adrénaline. Etude des dangers chez certains asthmatiques. Thèse méd. Paris, 1945.

138. Watada (Tadao). — Experimental studies on the effect of the inhalation of nebulized drugs (5e mémoire). Experiments with P. S. P. *Acta Scholae med. univ. imp.*, in Kioto, 1932 (15), p. 175.

139. Watson (H. H.). — The dust free space surrounding hot bodies. *Transact. of Faraday Soc.*, 1936 (32), p. 1073.

140. Whytlaw-Gray (R.). — Disperse systems in Cases. General introductory paper. *Transact. of Faraday Soc.*, 1936 (32), p. 1041.

ERRATA

Page 17, ligne 4, *ajouter après* vitesse : et la sélection des corpuscules les plus ténus...
Page 28, ligne 31, *ajouter après* Duperié : (Cf. Thèse Vincendeau [137 *bis*].
Page 35, ligne 9, *au lieu* de inhualé, *lire* inhalé.
Page 37, ligne 2, *au lieu de* mintes, *lire* minutes.
Page 44, ligne 11, *supprimer le mot* pas *après* stérilisait.
Page 47, ligne 26, *au lieu de* largeur de 1 mètre, *lire* longueur de 1 mètre.
Page 63, ligne 11, *au lieu* de inhalatin, *lire* inhalation.
Page 77, ligne 35, *au lieu de* a pu s'appliquer, *lire* n'a pu s'appliquer.
Page 85, ligne 4, *au lieu de* sentembre, *lire* septembre.
Page 106, ligne 13, *au lieu de* non vauséeuse, *lire* non nauséeuse.
Page 107, ligne 10, *au lieu de* Richard, *lire* Richards.

Index bibliographique, pages 111 et suivantes, par numéro de référence :
N° 8, *au lieu de* 17e leçon, *lire* 19e leçon.
N° 14, *ajouter après* Roussel : Les microbrouillards et le poumon.
N° 19, *au lieu de* tumourd, *lire* tumours.
N° 28, *au lieu de* p. 49, *lire* p. 234.
N° 37, *au lieu de* 1943, *lire* 1942.
N° 41, *au lieu de* 567, *lire* 657.
N° 57, *au lieu de* Fautus, *lire* Fantus.
N° 61, *après Assoc.*, *ajouter* 1911.
N° 62, ligne 8, *remplacer cette ligne par :* 63. Gley (E.). — Traité élémentaire de physiologie, 7e édition, Paris.
N° 86, *au lieu de* 322, *lire* 332.
N° 90, *au lieu de* Considération, *lire* Considérations.
N° 109, *au lieu de* internat., *lire* internal.
N° 124, *au lieu de* médicll, *lire* médical.
N° 136, *au lieu* de internat. *lire* internal.
Ajouter : N° 137 *bis*. Vincendeau. — Thérapeutique par la Pénicilline. Premiers résultats obtenus au Centre régional de Bordeaux. Thèse 1945.
N° 140, *au lieu de* Cases, *lire* Gases.

Mainvielle.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I. — **Préliminaires** 12

A. Raccourci historique sur l'utilisation de la voie pulmonaire en thérapeutique 12

B. Exposé résumé des principales propriétés physiques des aérosols 14

C. Pharmacodynamie des aérosols 21

D. Principales applications médicales des aérosols 23

CHAPITRE II. — **Recherches expérimentales** 30

Ire Partie. — *Mesure de l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en aérosols* 30

A. Travaux antérieurs 30

B. Recherches personnelles 33

IIe Partie. — *Recherches sur la traversée organique et principalement sur le passage à travers le poumon de la phénolsulfone-phtaléine administrée en aérosols* 39

I. Matériel 41

II. Techniques 45

III. Protocoles expérimentaux 54

CHAPITRE III. — **Etudes cliniques : Thérapeutique de l'asthme par les aérosols d'Aleudrine** 68

Ire Partie. — *Asthme et aérosols* 68

I. Rappel historique de la thérapeutique de l'asthme par la voie respiratoire 69

II. Les aérosols dans l'étude de l'asthme 70

III. Application des aérosols à la thérapeutique clinique de l'asthme 73

IIe Partie. — *Observations cliniques* 79
I. Asthmatiques en état de mal 80
II. Traitements ambulatoires 97

IIIe Partie. — *Remarques générales sur la technique d'application et sur les résultats* 103
I. Etat de mal asthmatique 105
II. Traitement ambulatoire 106

CONCLUSIONS 108

BIBLIOGRAPHIE 111

Dépôt légal effectué en 1945 (3e trimestre).

23531. — Imprimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1945.